

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
FARABİ HASTANESİ YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE TAKİPLİ
COVID-19 HASTALARINDA KARACİĞER ENZİM
YÜKSEKLİĞİNİN MORTALİTE ÜZERİNE ETKİSİ,
RETROSPEKTİF GÖZLEMSEL ÇALIŞMA

Uzmanlık Tezi

Dr. Özlem BOZAGCI

Trabzon-2024

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
FARABİ HASTANESİ YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE TAKİPLİ
COVID-19 HASTALARINDA KARACİĞER ENZİM
YÜKSEKLİĞİNİN MORTALİTE ÜZERİNE ETKİSİ,
RETROSPEKTİF GÖZLEMSEL ÇALIŞMA

Uzmanlık Tezi

Dr. Özlem BOZAGCI

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Mehmet ARSLAN

Trabzon-2024

ÖNSÖZ

Tezimi yazarken bana yol gösteren, tavsiyelerde bulunan, mesleki tecrübesi, mesleğine olan sevgisi ve yaklaşımıyla örnek aldığım tez danışmanı hocam sayın Prof. Dr. Mehmet Arslan'a;

Tez sürecimde bilgi ve tecrübesinden yararlandığım sayın Doç. Dr. Mehtap Pehlivanlar Küçük'e;

Uzmanlık eğitimim boyunca bizimle klinik tecrübelerini ve akademik bilgilerini paylaşan hocalarım ve uzmanlarıma;

Asistanlık sürecinde birçok zor anı ve güzel zamanları paylaştığım çok değerli arkadaşlarım Uzm. Dr. Esra Keskin Zıvalı ve Uzm. Dr. Hayriye Özağcı'ya;

Bugünlere gelmemde çok büyük emekleri olan, zorlu tez sürecim dahil olmak üzere hayatımın her döneminde desteklerini esirgemeyen kıymetli ailem; annem Leyla Kahveci'ye ve babam İsmail Kahveci'ye;

Hayatımın her anında olduğu gibi uzmanlık eğitimim ve tez çalışmalarım boyunca her türlü fedakârlık ve sabrı ve gösteren, sevgili eşim Çelebi Bozagcı'ya ve asistanlık sürecimin son günlerinde hayatımıza katılan güzel kızım Elvin Bozagcı'ya;

Sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Özlem BOZAGCI

Trabzon, 2024

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda; yoğun bakım ünitesinde klinik, laboratuvar ve radyolojik olarak COVID-19 tanısı almış hastaların başvuru ve takiplerinde görülen karaciğer enzim değerlerindeki yüksekliğin mortalite ile ilişkisini ortaya koymayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 1 Mart 2020-15 Mart 2022 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi YBÜ ünitesine, COVID-19 tanısı ile başvuran 435 hasta dahil edildi. Bu hastaların serum ALT, AST için 1, 3, 9. gün; ALP, GGT, INR, total bilirubin için ise ilk gün değerleri hastane otomasyon sistemi ve hasta başı çarşaf çizelgelerden elde edilip kaydedildi. Laboratuvar verileri karşılaştırılarak mortalite üzerine etkisi retrospektif olarak araştırıldı.

Bulgular: 435 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların %42.5 (n= 185)'i kadın, %57.5 (n= 250)'i erkek idi. Hastaların ortalama yaşı 58.4'tü. En sık karşılaşılan komorbid hastalıklar; %49.2 (n= 214) hipertansiyon, %37.2 (n= 162) obezite ve %26.9 (n= 117) diyabet idi. Çalışmaya dahil edilen hastaların %42.3 (n= 184)'ü mortal seyretti. Çalışmamız YBÜ yatışının ilk üç günündeki ALT değerinin ölen hastalarda sağ kalan hastalara göre anlamlı derecede yüksek olduğunu gösterdi (p= 0.033). Hastaların takibinde YBÜ medyan yatış günü olan 9. gündeki ALT yüksekliği mortalite ile ilişkili görülmedi (p> 0.05). Çalışmamızda YBÜ yatışının ilk üç günündeki AST değerlerinde, ölen hastalarla sağ kalan hastalar arasında anlamlı bir fark saptanmamasına karşın 9. gündeki AST yüksekliği mortalite ile ilişkili görüldü (p= 0.003). YBÜ yatışının ilk gününde bakılan GGT, ALP ve total bilirubin değerlerinde, ölen hastalarla sağ kalan hastalar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p> 0.05). Çok değişkenli Cox regresyon analiziyle değerlendirme yaptığımızda; hastaların ALT, AST, INR değerlerindeki artışın mortalite açısından anlamlı olduğu bulundu (ALT; p= 0.036, AST; p=0.001, INR; p= 0.006). Bu analizde ayrıca başlangıç APACHE II (p= 0.002), İMV (p=0.000) ve uzun YBÜ yatışının (p= 0.000) mortaliteyi anlamlı derece artırdığı görüldü.

Sonuç: COVID-19 tanısı almış ve mortal seyri olan hastalarda, karaciğer enzimlerinde başvuru anında ve takiplerinde belirgin bir artış saptandı. COVID-19 hastalarında ALT, AST ve INR değerlerindeki anlamlı artışın YBÜ hastalarında mortaliteye gidişin saptanmasında anlamlı parametreler olabileceğini düşündük.

Anahtar Kelimeler: ALT, AST, COVID-19, karaciğer enzimleri, mortalite

SUMMARY

Objective: In our study, we aimed to reveal the relationship between elevated liver enzymes and mortality in COVID-19 patients in ICU at our hospital.

Materials and Methods: Between 1 March 2020 and 15 March 2022, 435 patients admitted to the ICU of Karadeniz Technical University Faculty of Medicine with a diagnosis of COVID-19 were included in the study. The data obtained for serum ALT, AST on days 1,3,9 and first day values for ALP, GGT, INR, total bilirubin were recorded from the hospital automation system and bedside charts. Laboratory data were compared and the effect on mortality was investigated retrospectively.

Findings: 435 patients were included in the study. Of the patients, %42.5 (n= 185) were female and %57.5 (n= 250) were male. The mean age of the patients was 58.4 years. The most common comorbid diseases were hypertension %49.2 (n= 214), obesity %37.2 (n= 162) and diabetes %26.9 (n= 117). Of the patients included in the study, %42.3 (n= 184) were mortal. Our study showed that ALT in the first three days of ICU hospitalization was significantly higher in deceased patients than in surviving patients ($p= 0.033$). In the follow-up of the patients, ALT elevation on day 9, which is the median hospitalization day in the ICU, was not associated with mortality ($p> 0.05$). In our study, AST values in the first three days of ICU hospitalization were not significantly different between survivors and patients who died ($p> 0.05$). However, AST elevation on day 9 was associated with mortality in the follow-up of the patients ($p= 0.003$). There was no significant difference in GGT, ALP and total bilirubin levels on the first day of ICU admission in patients who died compared to patients who survived ($p> 0.05$). When we evaluated with multivariate Cox regression analysis, we found that each unit increase in ALT, AST, INR values of the patients was significant in terms of mortality (ALT; $p= 0.036$, AST; $p= 0.001$, INR; $p= 0.006$). In this analysis, baseline APACHE II ($p= 0.002$), mechanical ventilation ($p= 0.000$) and long ICU stay ($p= 0.000$) significantly increased mortality.

Results: In patients diagnosed with COVID-19 with a mortal course, a significant increase in liver enzymes was found at admission and during follow-up. We thought that the significant increase in ALT, AST and INR values in COVID-19 patients may be meaningful parameters in determining the progression to mortality in ICU patients.

Keywords: ALT, AST, COVID-19, liver enzymes, mortality

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	ii
SUMMARY	iii
KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	ix
GRAFİKLER DİZİNİ	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. KORONAVİRÜS HASTALIĞI-2019 (COVID-19)	3
2.1.1. COVID-19'un Ortaya Çıkışı	3
2.1.2. Koronavirüslerin Genel Özellikleri	3
2.1.3. SARS-CoV-2 ve COVID-19	6
2.1.3.1. COVID-19 Patogenezi	6
2.1.3.2. COVID-19 Kliniği	8
2.1.3.3. COVID-19 Tanısı	10
2.1.3.4. COVID-19 Tedavisi	12
2.2. KARACİĞER ve GENEL ÖZELLİKLERİ	16
2.2.1. Karaciğer Anatomisi	16
2.2.2. Karaciğer Histolojisi	18
2.2.3. Karaciğer Fonksiyonları	20
2.2.4. Karaciğer Biyokimyasal Testleri	21
2.3. KARACİĞER ve COVID-19 İLİŞKİSİ	24
3. GEREÇ ve YÖNTEMLER	26
3.1 Çalışmanın Yöntemi	26
3.2 Çalışmanın Tasarımı	26
3.3 İncelenecek Veriler	26
3.4 Çalışma Sonuçları	27

3.5 İstatistiksel Analiz	27
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	39
6. KAYNAKLAR	45



KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
ABY:	Akut böbrek yetmezliği
ACE2:	Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2
ALT:	Alanin aminotransferaz
AST:	Aspartat aminotransferaz
ALP:	Alkalın fosfataz
APACHE II:	Akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirme II puanı
ARDS:	Akut solunum sıkıntısı sendromu
AST:	Aspartat amino transferaz
APTT:	Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
BT:	Bilgisayarlı tomografi
CDC:	Hastalık koruma ve kontrol merkezi
CK:	Kreatin kinaz
CS:	Sitokin fırtınası
CoV:	Koronavirüs
COVID- 19:	Koronavirüs hastalığı 2019
CRP:	C-reaktif protein
DMAH:	Düşük molekül ağırlıklı heparin
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
ECMO:	Ekstra korporeal membran oksijenasyonu
FDA:	Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Dairesi
GA:	Güven aralığı
GGT:	Gama glutamil transpeptidaz
HFNO:	Yüksek akım nazal oksijen
HR:	Hazard oranı
Ig:	İmmunglobülin
IDSA:	Amerika Bulaşıcı Hastalıklar Derneği
IL:	İnterlökin
INR:	Uluslararası normleştirilmiş oran
IU:	Uluslararası ünite
IV:	İntravenöz

İMV: İnvaziv mekanik ventilatör
KCFT: Karaciğer fonksiyon testleri
LDH: Laktat dehidrogenaz
JAK: Janus kinaz
MAKS: Maksimum
MAS: Makrofaj aktivasyon sendromu
MERS: Ortadoğu solunum sendromu
MİN: Minimum
mRNA: Messenger ribonükleik asit
NAAT: Nükleik asit amplifikasyon testi
NAFLD: Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı
NİMV: İnvaziv olmayan mekanik ventilatör
ORT: Ortalama
SARS: Şiddetli akut solunum sendromu
SH: Standart heparin
sHLH: Sekonder hemofagositik lenfhistiyositoz
SS: Standart sapma
SOFA: Sıralı organ yetmezliği değerlendirme puan
PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu
PT: Protrombin zamanı
RT-PCR: Reverse transkriptaz-PCR
RdRp: RNA'ya bağımlı RNA polimeraz
TMPRSS2: Transmembran serin proteaz 2
ICAM 3: İntrasellüler adezyon molekülü 3
VKİ: Vücut kitle indeksi
YBÜ: Yoğun bakım ünitesi

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Koronavirüsün elektron mikroskobu altındaki görüntüsü	4
Şekil 2. Koronavirüslerin filogenetik ağacı	5
Şekil 3. Koronavirüsün şematik yapısı	6
Şekil 4. COVID-19 patogenezi	8
Şekil 5. SARS-CoV-2 antijen testinin yorumlanması ve takibi	11
Şekil 6. Karaciğerin segmental anatomisi	17
Şekil 7. Karaciğerin yapısı ve hücre tipleri	19
Şekil 8. Karaciğer lobülü ve hepatosit zonları	20
Şekil 9. COVID-19 hastalarında karaciğer hasarının etiyolojisi	24

TABLÖLAR DİZİNİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Karaciğerin fonksiyonları	20
Tablo 2. Demografik veriler	28
Tablo 3. Yoğun bakımda COVID-19 nedeniyle verilen tedaviler	30
Tablo 4. Yoğun bakım hastalarında kullanılan majör oksijen destek sistemleri	31
Tablo 5. Yoğun bakım yatışında gelişen komplikasyonlar	31
Tablo 6. Başlangıç ve taburculuk klinik ağırlık skorlamaları	31
Tablo 7. Laboratuvar verileri	32
Tablo 8. Mortaliteye göre karaciğer enzim değerleri ortalamaları	33
Tablo 9. Karaciğer fonksiyon bozukluğu tipine göre mortalite oranları	34
Tablo 10. Karaciğer enzimlerinin mortalite üzerine etkisi	35
Tablo 11. Cox regresyon analizi kullanılarak demografik özellikler, klinik bulgular, laboratuvar değerleri ve tedaviye bağlı değişkenlerin ölüm riski arasındaki ilişki	36
Tablo 12. İnvaziv mekanik ventilatör ve karaciğer enzim ilişkisi	37
Tablo 13. APACHE II ve karaciğer enzim ilişkisi	38

GRAFİKLER DİZİNİ

<u>Grafik No</u>	<u>Sayfa No</u>
Grafik 1. Yoğun bakım hasta sonlanım şekilleri	30
Grafik 2. Karaciğer fonksiyon bozukluğu tipi	34
Grafik 3. APACHE II'ye göre mortalite için Roc eğrisi	38



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19), şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2'nin (SARS-CoV-2) neden olduğu, bulaşıcı bir hastalıktır. İlk olarak Aralık 2019'da Wuhan'da (Çin) tanımlandı ve 12 Nisan 2020 itibarıyla dünya çapında 1 771 514 doğrulanmış vaka ile bir pandemiye neden oldu (1).

DSÖ istatistik verilerine göre 2023 yılının Ekim ayı itibarıyla dünya genelinde 770 milyondan fazla vaka bildirildi, bu vakaların yaklaşık 6.9 milyonu ölüm ile sonuçlandı. DSÖ'nün açıkladığı verilere göre dünya çapında yapılan aşı dozu 13.5 milyarı geçti.

Türkiye'de ilk vaka 11 Mart 2020'de görüldü, 2023 yılının Ekim ayı itibarıyla Türkiye'deki vaka sayısı 17 milyona, ölü sayısı 101 bine, yapılan toplam aşı dozu 139 milyona ulaştı (2).

Akciğer hastalığı, COVID-19 hastalığı olan hastalarda birincil klinik bulgudur. SARS-CoV-2 enfeksiyonunun kalp, böbrekler, merkezi sinir sistemi ve karaciğer dahil olmak üzere birden fazla organda yer aldığına dair artan kanıtlar vardır (3).

Yapılan çalışmalarda COVID-19 hastalarının farklı derecelerde karaciğer testi anormallikleri yaşadıkları gösterilmekteydi (4,5). Bir çalışmada, anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2), yalnızca tip II alveoler epitel hücrelerinde değil, safra kanalı hücrelerinde de yüksek düzeyde eksprese edildiği görülmüştü (6). Daha da önemlisi bu çalışma, ACE 2 reseptörünün SARS-CoV-2'nin hücre giriş reseptörü olduğunu doğrulamıştı (7). Tüm bu bulgular SARS-CoV-2'nin safra kanalı hücrelerini enfekte edebileceğini ve bu hastalarda anormal karaciğer fonksiyonuna neden olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca yapılan başka bir çalışma, SARS-CoV-2 virüsünün kolanjiyositler üzerindeki ACE 2'ye bağlanarak kolanjiyosit fonksiyon bozukluğuna yol açabileceğini ve karaciğer hasarına yol açan sistemik bir inflamatuvar yanıtı neden olabileceğini gösterdi (6). COVID-19'dan ölen bir hastadan alınan karaciğer biyopsi örnekleri üzerinde yapılan patolojik bir çalışmada, orta derecede mikroveziküler steatoz ve hafif lobüler ve portal aktivite görüldü; bu, SARS-CoV-2'nin karaciğer hasarına yol açmış olabileceğini göstermekteydi (8). SARS-CoV-2'nin oldukça bulaşıcı ve patojenik doğası ve yüksek karaciğer hasarı insidansı göz önüne alındığında, COVID-19 hastalarında karaciğer fonksiyonunun değerlendirilmesi önemlidir (9).

Seyri bilinmeyen ve tahmin edilemeyen bu hastalığın sonuçlarının öngörülebilmesi amacıyla öncelikle salgının ilk başladığı ülke Çin'den küçük gruplardan geniş vaka

sayılarına ulaşan birçok çalışma yayınlanmıştır. Bu çalışmalar hem epidemiyolojik veriler hem hastalığın tanısı için gerekli olan klinik, radyolojik ve laboratuvar verilerinin bizlere ulaşmasını sağlamıştır. Bu çalışmaları dünyanın çeşitli yerlerinden gelen çalışmalar takip etmiştir (10).

Bu çalışma, kurumumuzda Yoğun Bakım-3 ünitesinde, COVID-19 ilişkili solunum yetmezliği ile takip edilmiş hastaların karaciğer enzim değerlerindeki yüksekliğin ve karaciğer enzimlerindeki yükseliş trendinin hastalık seyri üzerine etkisini ve yine COVID-19 tanısı aldığı dönemde, hastaların yaş, cinsiyet, kronik hastalık öyküsü, laboratuvar bulguları, uygulanan tedavi, yoğun bakımda kalma süresi, oksijen tedavisi, mekanik ventilasyon gibi değişkenlere bağılı hastalık seyri, hasta sonlanım ilişkisini değerlendirmeyi ve bulgularımızın literatüre kazandırılabilmesini amaçlamaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KORONAVİRÜS HASTALIĞI-2019 (COVID-19)

2.1.1. COVID-19'un Ortaya Çıkışı

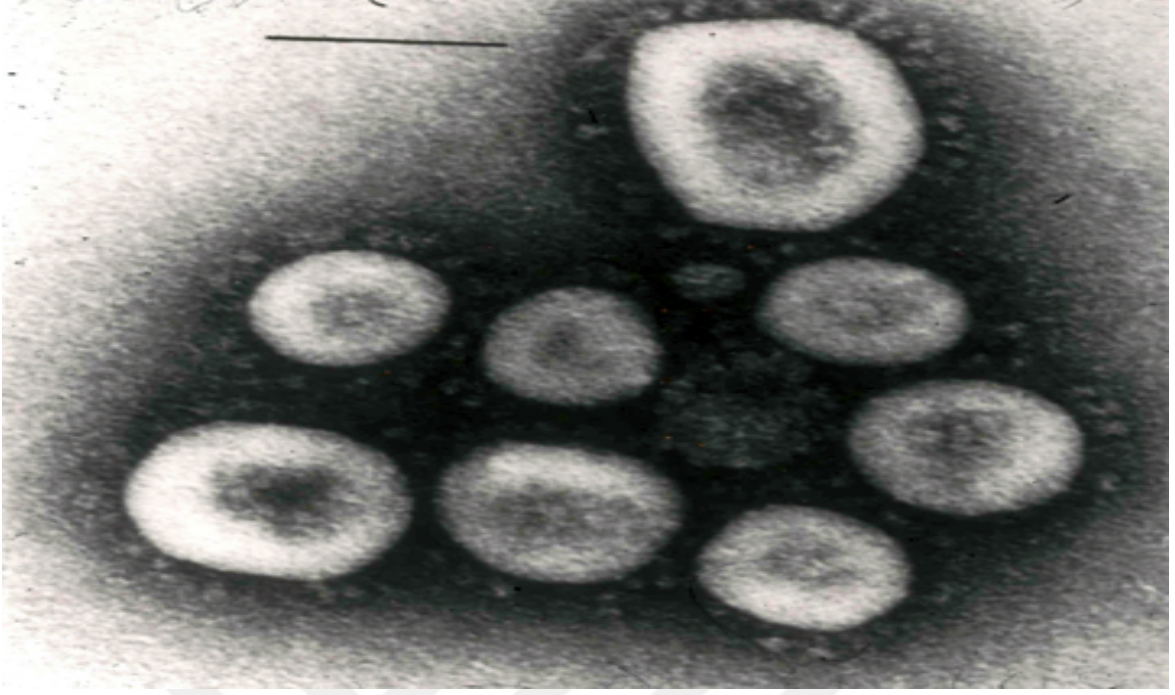
Aralık 2019'da, Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan kentinde, canlı hayvan satışının da yapıldığı Huanan deniz ürünleri toptancı pazarı ile epidemiyolojik bağlantısı olan, nedeni bilinmeyen bir pnömoni salgını ortaya çıktı. Çin sağlık yetkilileri tarafından 31 Aralık 2019 tarihinde DSÖ'ye yapılan bildirim, Hong Kong, Makao ve Tayvan'daki sağlık yetkililerini sınır gözetimini artırmaya sevk etti ve halk sağlığına yönelik yeni ve ciddi bir tehdidin ortaya çıkabileceğine dair endişe ve korku yarattı (11).

7 Ocak 2020'de, etken patojen yeni bir koronavirüs olarak tanımlandı ve genomik karakterizasyon ve test yöntemi geliştirme çalışmaları başladı (12). 2019-nCoV olarak adlandırılan virüs, hem SARS-CoV hem de MERS-CoV'dan farklı, ancak yakından ilişkili olarak görüldü (13). İlk vakalar COVID-19'un SARS ve MERS'ten daha az şiddetli olabileceğini düşündürmüş olmasına rağmen hızla artan sayıda insan arasında hastalığın başlaması ve insandan insana bulaşmaya dair kanıtların artması, 2019-nCoV'un hem SARS-CoV hem de MERS-CoV'dan daha bulaşıcı olduğunu gösterdi (14).

Çin dışındaki ilk vaka 13 Ocak 2020 tarihinde Tayland'da Wuhan'dan gelmiş bir kadında saptandı ve bunu takip eden 10 gün içerisinde virüs hızlıca Japonya, Nepal, Avustralya, Malezya, Singapur, Güney Kore ve Vietnam'a yayıldı (15). Vaka sayıları ve hastalığın kıtalararası yayılımı sonunda 11 Mart 2020'de DSÖ tarafından 'COVID-19 Pandemisi' ilan edildi (16).

2.1.2. Koronavirüslerin Genel Özellikleri

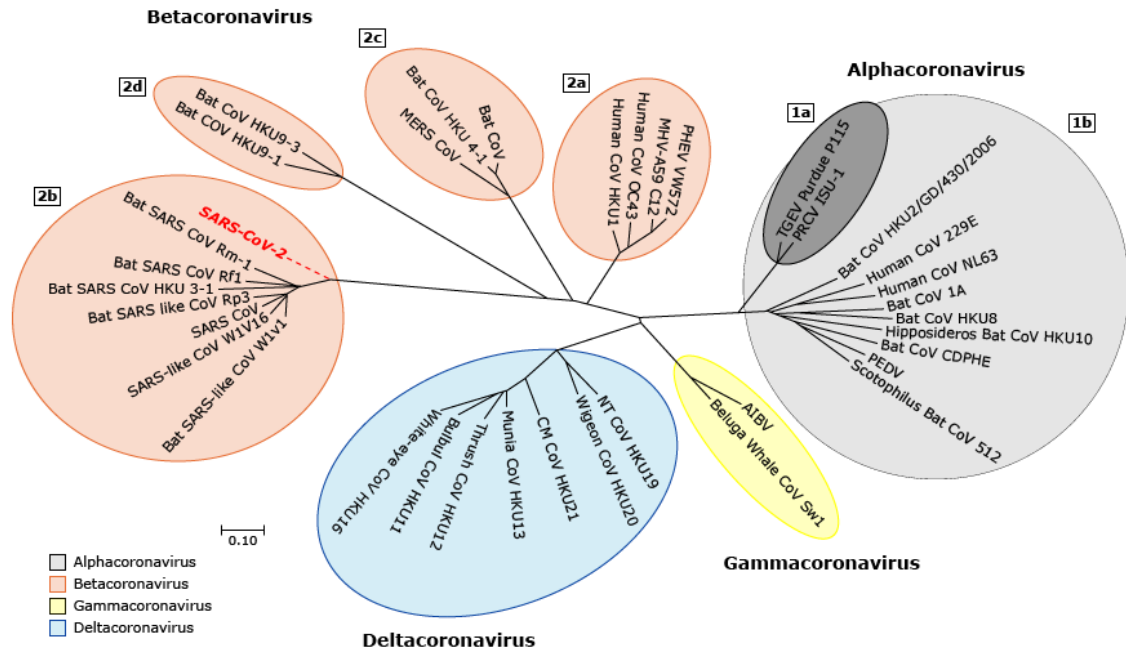
Koronavirüsler, *Coronaviridae* ailesindeki *Coronavirinae* alt ailesinin ve *Nidovirales* takımının üyeleridir (17). Koronavirüsler, tek zincirli, pozitif polariteli, zarflı RNA virüsleridir. Pozitif polariteli oldukları için RNA'ya bağımlı RNA polimeraz enzimi içermezler, ancak genomlarında bu enzimi kodlarlar. Yüzeylerinde çubuksu uzantıları vardır. Bu çıkıntıların Latince'deki "corona", yani "taç" anlamından yola çıkılarak bu virüslere Koronavirüs (taçlı virüs) ismi verilmiştir (Şekil 1).



Şekil 1. Koronavirüsün elektron mikroskobu altındaki görüntüsü (18)

Koronavirusler; Alfa, beta, gama ve delta koronavirusler olmak üzere 4 gruba ayrılmaktadır (Şekil 2) (19,20). Koronavirüsler şimdiye kadar tanımlanan en büyük RNA virüsleridir (21).

Koronavirüslerin insanlarda ve diğer hayvanlarda solunum yolu, mide, bağırsak ve merkezi sinir sistemi enfeksiyonlarına neden olduğu bilinmektedir (22,23). Alfa koronavirüsler ve beta koronavirüsler yalnızca memelileri, gama koronavirüsler ve delta koronavirüsler kuşları enfekte eder, ancak bazıları memelileri de enfekte edebilir (17).



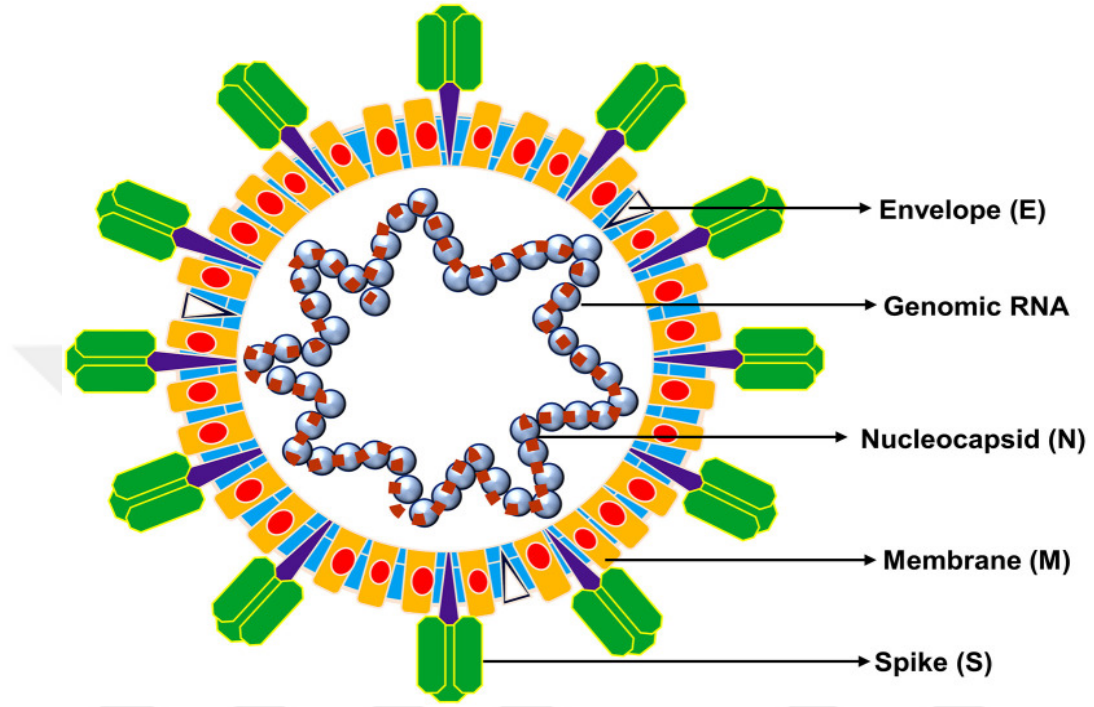
Şekil 2. Koronavirüslerin filogenetik ağacı (20)

Koronavirüsler insanlarda çoğu zaman hafif seyirli solunum yolu enfeksiyonlarına neden olmakla beraber önceki yıllarda şiddetli akut solunum sendromu (SARS) ve Orta Doğu solunum sendromu (MERS) olarak isimlendirilmiş son derece ağır alt solunum yolu enfeksiyonlarına neden olduğu da bilinmektedir (24).

Koronavirüs (CoV); nükleokapsid (N) proteini, transmembran (M) proteini, zarf (E) proteini ve spike (S) proteini olmak üzere 4 yapısal proteinden oluşur (Şekil 3). Çoğu koronavirüs türü tam kapsamlı, infeksiyöz bir virion oluşturmak için bu dört proteine birden ihtiyaç duyarken bazı türlerde farklı yapıda proteinlere de rastlanabilmektedir (25).

Spike (S) proteini, viral zarfın içinden geçerek koronavirüsün "tacındaki" karakteristik sivri uçları oluşturur. Ağır bir şekilde glikozile edilmiştir, muhtemelen bir homotrimer oluşturur ve reseptör bağlanmasına ve konakçı hücre zarı ile füzyona aracılık eder. Nötralize edici antikoru uyaran ana antijenlerin yanı sıra sitotoksik lenfositlerin önemli hedefleri S proteini üzerindedir (26). Membran (M) proteini, zarfın dış yüzeyine çıkıntı yapan ve zarfı üç kez kaplayan, hücresel bağlanmadan sorumlu olan proteindir (27). Nükleokapsid proteini (N), nükleokapsidi oluşturmak için RNA genomuyla birleşen ve viral RNA sentezinin düzenlenmesinde rol oynayan bir proteindir (28).

Zarf proteini (E), görevi net olarak bilinmeyen bir yapısal proteindir. C terminal ucunu zarfın içinde bırakarak zarf boyunca yayılan bu protein; M ve N proteinleri ile birlikte SARS-CoV-2 virüsünün uygun şekilde toparlanması ve salınımından sorumludur (29).



Şekil 3. Koronavirüsün şematik yapısı (30)

2.1.3. SARS-CoV-2 ve COVID-19

2.1.3.1. COVID-19 Patogenezi

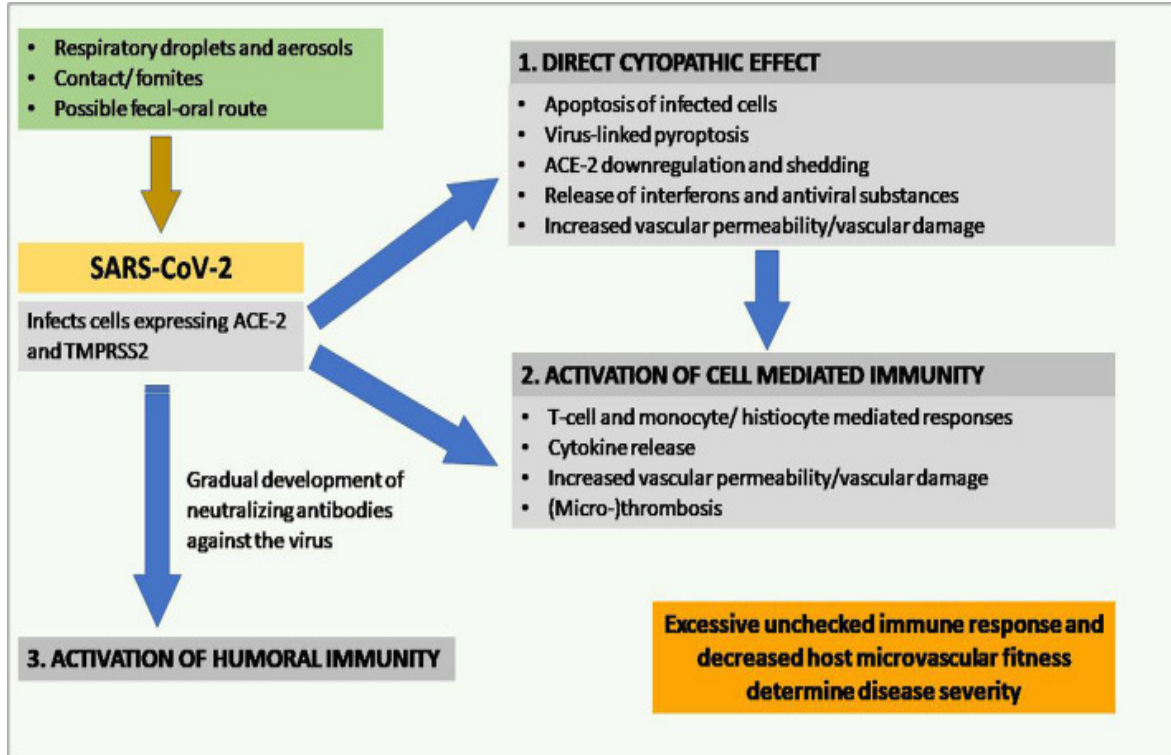
COVID-19 hastalarında SARS-CoV ve MERS-CoV enfeksiyonlarının semptomlarına benzer şekilde ateş, öksürük, nefes darlığı, miyalji, yorgunluk, normal veya azalmış lökosit sayısı ve radyografik pnömoni kanıtları gibi klinik belirtiler görülür. Bu nedenle, her ne kadar COVID-19'un patogenezi yeterince anlaşılmamış olsa da SARS-CoV ve MERS-CoV'un benzer mekanizmaları, SARS-CoV-2 enfeksiyonunun patogenezi hakkında birçok bilgi verebilir (31).

Virüsün konakçıyla yaşam döngüsü; bağlanma, penetrasyon, biyosentez, olgunlaşma ve salınma şeklinde gerçekleşir (32). Virüsler konakçı reseptörlerine bağlandıktan sonra, endositoz veya membran füzyonu yoluyla konakçı hücrelere

girerler (32). Viral içerik konakçı hücrelerin içine salındığında, viral RNA replikasyon için çekirdeğe girer ve viral mRNA, viral proteinleri yapmak için kullanılır. Daha sonra yeni viral parçacıklar yapılır ve salınır (32) .

Zarf bazlı spike proteini (S proteini), virülansın temel belirleyicisidir (33). Bu proteinin S1 alanı reseptör bağlanmasından sorumludur, S2 alanı ise hücre zarı füzyonu için çok önemlidir (34). S proteini, konakçı proteaz TMPRSS2 tarafından füzyon peptidinin hemen bitişiğinde bulunan S2 bölgesinde yarılr ve bu olay virüsün duyarlı hücrelere girişini kolaylaştırmak için kalıcı yapısal değişikliğe neden olur (35). SARS-CoV solunumla alındıktan sonra, birkaç viral parçacık burun mukozasına yapışır ve burun boşluğunun epitelyal hücrelerinde çoğalmaya başlar (36). Viral parçacıkların çoğunluğu akciğerlere aerosoller yoluyla girer ve akciğerlere girdiğinde pnömositleri enfekte eder (37). SARS-CoV-2, insan ACE 2'sine yüksek afiniteyle bağlanır ve onu hedef hücreleri istila etmek için bir giriş reseptörü olarak kullanır (38). SARS-CoV-2'nin reseptöre afinitesi, SARS-CoV'den 10 ila 20 kat daha fazladır, bu da insan popülasyonu arasında hızlı yayılmayı destekler (39).

Yapılan bazı çalışmalarda SARS-CoV için alternatif bir reseptör olan, ICAM 3'ü yakalayan nonintegrin bir protein keşfedilmiş olsa da reseptörün afinitesi, ACE 2 reseptörününkinden çok daha düşük bulunmuştur (42,43).



Şekil 4. COVID-19 patogenezi (40)

SARS-CoV-2'nin neden olduğu doku hasarı, proinflamatuvar sitokinlerin aşırı salgılanmasına ve granülositler ve makrofajlar gibi diğer proinflamatuvar hücrelerin toplanmasına neden olur. Sitokin sekresyonunda ve lökosit toplanmasında çığ gibi bir artışa yol açarak, makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) veya yaygın olarak sitokin fırtınası (CS) olarak adlandırılan sekonder hemofagositik lenfohistiyositoz (sHLH) olarak adlandırılan sistemik bir inflamatuvar yanıtı neden olur (41).

2.1.3.2. COVID-19 Kliniği

Koronavirüsler son yirmi yılda, SARS, MERS ve şimdi de COVID-19 gibi üç büyük ölçekli salgına neden oldu (42). COVID-19'a SARS-CoV-2 neden olur ve daha önce tanımlanan SARS-CoV (2002) ve MERS-CoV (2013)'a kıyasla daha patojenik bir formdur (43).

COVID-19 hastalığının klinik spektrumu, hafif grip benzeri semptomlardan, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ile birlikte ciddi akciğer hasarına kadar değişmektedir (44). Aşılama öncesinde yapılan çalışmalarda SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan kişilerin yüzde 33'ünün asemptomatik olduğu tahmin edilmiş (45). Bu tahmin sonrasında yapılan geniş çaplı araştırmalarda pozitif test sırasında hiçbir semptomu olmayan bireylerin ortalama

oranının yüzde 40.5 olduğu gösterilmiştir (46). DSÖ'ye göre vakaların yüzde 5'i kritik, yüzde 15'i şiddetli, yüzde 40'ı orta ve yüzde 40'ı hafif olarak değerlendirilmiştir (40). DSÖ'nün Çin Halk Cumhuriyeti'ne ait COVID-19 raporuna göre fatalite hızı %3.8 olarak bildirilmiştir (24). Bireysel ciddi hastalık riski; yaşa, eşlik eden hastalıklara ve aşılanma durumuna göre değişmektedir (47). COVID-19'un kuluçka süresi genellikle maruziyetten sonraki 14 gün içindedir ve çoğu vaka maruziyetten yaklaşık dört ila beş gün sonra meydana gelir (48).

Belirtiler virüse maruz kaldıktan 2-14 gün sonra ortaya çıkabilir (49). Semptomatik COVID-19 hastalarında öksürük, miyalji ve baş ağrısı en sık bildirilen semptomlardır (49). Hastalarda ishal, boğaz ağrısı ve koku veya tat anormallikleri gibi çeşitli semptomlar da tanımlanmıştır (47). Hafif üst solunum semptomları Delta ve Omicron varyantında daha yaygın görünmektedir (50). Pnömoni, enfeksiyonun en sık görülen ciddi belirtisidir (5,51).

Ocak-Mayıs 2020 arasında ABD'de CDC'ye bildirilen 370 binden fazla doğrulanmış COVID-19 vakasını içeren bir raporda; öksürük (%50), ateş (%43), miyalji (%36) ve baş ağrısı (%34) en sık görülen semptomlardı (50).

Delta varyantının baskın olduğu Haziran- Kasım 2021 ve Omicron'un baskın olduğu Aralık 2021- Ocak 2022 tarihlerinde; doğrulanmış 63 bin COVID-19 vakasının ile yapılan gözlemsel bir çalışmada, burun tıkanıklığı (%77-82), baş ağrısı (% 75-78), hapsirme (%63-71) ve boğaz ağrısı (%61-71) en sık görülen semptomlardı (50).

Hastanede yatan hastaların meta-analizleri, hastaneye yatırılan hastaların %18'inin ciddi hastalığa sahip olduğunu ve %15'inin ARDS'ye sahip olduğunu ortaya çıkarmıştır (52). Hastaların bir kısmında mide bulantısı, kusma ve ishal gibi gastrointestinal semptomlar da vardı. Bazı hastalarda 5 ila 8 gün boyunca nispeten stabil bir klinik seyir görülmüş, ardından hastalarda akut ve çok hızlı bir kötüleşme yaşanmış ve daha sonra kritik bir seyirle karşılaşılmiştir. İlerlemiş vakalarda genellikle solunum, kardiyovasküler ve böbrek yetmezliği görülmüş ve çoğu durumda ölüm çoklu organ yetmezliğinden kaynaklanmıştır (51).

2.1.3.3. COVID-19 Tanısı

COVID-19 tanısal yaklaşımında en önemli basamak klinik şüphedir. SARS-CoV-2 enfeksiyonu klinik bulgularını taşıyan hastaların tanısal açıdan değerlendirilmesi hastalığın bulaşma oranlarının yüksek olması ve enfeksiyonun kontrolü açısından oldukça önemlidir. Enfeksiyon şüphesi olan hastalara mikrobiyolojik inceleme yapılmadan tanı kesin olarak konulamaz (53). SARS-CoV-2 tanısı için yapılan testler 3 ana grupta incelenebilir ki bunlar; nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT), serolojik (antikor) testler ve antijen testleridir.

Nükleik Asit Ampilifikasyon Testleri

Bu test, SARS-CoV-2 RNA'sını tespit eder. Solunum yollarından alınan örneklerde SARS-CoV-2 RNA'yı tespit etmek için RT-PCR (Reverse transkriptaz-PCR) testiyle yapılan NAAT en yaygın kullanılan testtir. Dünya çapında çeşitli RT-PCR testleri kullanılmaktadır. Bunlar nükleokapsid (N), zarf (E) ve spike (S) genleri ve RNA'ya bağımlı RNA polimeraz (RdRp) geni gibi SARS-CoV-2 genomunun farklı bölgelerini tespit ederler (54).

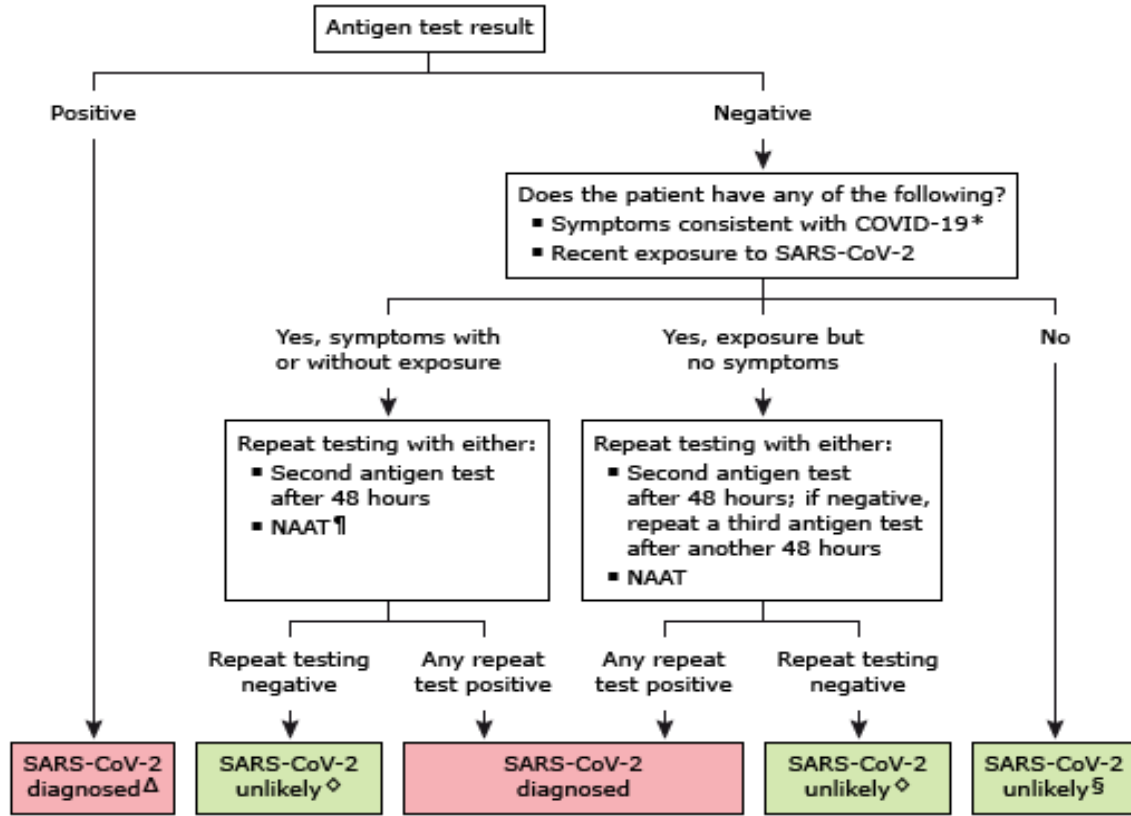
NAAT için örnek toplama; Amerika Birleşik Devletleri'nde Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC) tarafından önerilen ve bir sağlık uzmanı tarafından alınan nazofaringeal sürüntü örneği, her iki burun deliğinden nazal sürüntü örneği, nazal orta konka sürüntüsü, nazal veya nazofaringeal yıkama/aspirasyon sıvısı, orofaringeal sürüntü örneği, hasta gözetim altındayken alınan tükürük örneği gibi çeşitli şekillerde gerçekleştirilebilir (55).

Pozitif bir RT-PCR sonucu, genel olarak COVID-19 tanısını doğrularken, negatif test sonucu hastalığı dışlamak için yeterlidir. Ancak negatif sonuçlanmış bir RT-PCR sonucu, klinik şüphe devam ediyorsa yanlış negatiflik açısından değerlendirilmelidir ve 24-48 saat içinde uygun teknikle testin tekrarlanması önerilmektedir (53).

Antijen Testleri

Antijen testleri NAAT'a göre daha erişilebilir, daha kullanışlı ve daha az maliyetlidir ve laboratuvar bazlı NAAT'a göre daha kısa sürede sonuçlanmaktadır. Bu nedenle, evde ve bakım tesislerinde test yapmak için NAAT'tan daha yaygın olarak kullanılırlar (53). Test için en ideal dönem, semptomların ortaya çıktığı veya hastalığa maruz kalındıktan sonraki ilk 5-7 gündür (56). Antijen testi virüsü NAAT kadar düşük seviyelerde tespit edemese de duyarlılığı, virüs replikasyonunun en yüksek olduğu semptomların ilk haftasında en yüksektir (54). Hastalık semptomları olan veya yakın zamanda hastalığa maruz kalma sonucu yapılan test sonucunun negatif saptanması, antijen testlerinin duyarlılığın

NAAT'lerden daha düşük olması nedeniyle genellikle ek testlerle doğrulamayı gerektirir (Şekil 4) (53,57).



Şekil 5. SARS-CoV-2 antijen testinin yorumlanması ve takibi (57)

Serolojik Testler

Bu testler, kandaki SARS-CoV-2 antikorlarını tespit eder. Daha önce SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçirmiş hastaların yanı sıra mevcut enfeksiyonu olan hastaların belirlenmesine yardımcı olabilir (53). RT-PCR testi COVID-19 tanısında altın standart tanı yöntemi olmakla beraber bazı durumlarda serolojik yöntemler de tanısal amaçla kullanılmaktadır. Asemptomatik enfeksiyon, epidemiyolojik çalışmalar, aşı yanıtı ve sürveyans çalışmalarında serolojik yöntemlerin kullanılması daha uygundur. Ayrıca yanlış negatif PCR sonucundan şüphe edildiği durumlarda da tanıyı doğrulamak amacıyla da serolojik yöntemler kullanılabilir (41).

Serolojik testlerin enfeksiyonun ilk birkaç günü ile haftaları arasında reaktif olma olasılığı daha düşük olduğundan, akut ortamda tanı açısından çok sınırlı kullanımları vardır.

Test için en optimal kullanım dönemi semptomların başlangıcından sonraki 3-4 haftadır, 5 haftadan sonra testin duyarlılığı belirsizdir (58). Amerika Bulaşıcı Hastalıklar Derneği (IDSA), daha yüksek doğrulukları nedeniyle IgG antikoru veya toplam antikor testlerinin; IgM antikoru, IgA antikoru veya IgM/IgG farklılaşma testleri yerine kullanılması önerilmektedir (58).

2.1.3.4. COVID-19 Tedavisi

Hafif semptomları olan COVID-19 hastaların çoğu sadece evde izolasyon, izlem ve semptomatik tedavi ile takip edilir. Hastalığa yönelik çeşitli tedavi algoritmaları geliştirilmesine rağmen henüz COVID-19 için güvenilirliği ve etkinliği kesin olarak kanıtlanmış bir antiviral tedavi bulunmamaktadır. COVID-19 salgınının başlangıcında, hastalığın ölümcül olabilmesi nedeniyle, hastalığa etkili bir antiviral bulunmaması nedeniyle ülkemizde ve diğer ülkelerde bu hastalığa karşı antiviral tedavi olarak, SARS-CoV-2'ye etkili olduğu belirlenmiş ya da küçük gruplarda yapılan gözlemsel çalışmalarda klinik etkililiğin olabileceğini düşündüren veriler elde edilen bazı ilaçlar kullanılmıştır (24). Hastalığın akut fazında yeterli oksijenasyon ve hemodinamik desteğin sağlanması ve komplikasyonları önlenmesi tedavinin ana hedeflerindendir (59). COVID-19'a yönelik en önemli üç farmakolojik tedavi yaklaşımı; antiviral, antiinflamatuvar ve immünomodülatör tedavidir (60).

Antiviral tedavi yaklaşımında, daha önce başka hastalıkların tedavisi için ruhsatlandırılmış, ruhsatlı endikasyonlarda yaygın bir şekilde kullanılmış, güvenli olduğu gösterilmiş ve in vitro olarak SARS-CoV-2'ye etkili olduğu belirlenmiş ya da küçük gruplarda yapılan gözlemsel çalışmalarda klinik etkililiğin olabileceğini düşündüren veriler elde edilen hidroksiklorokin, favipiravir, remdesivir, lopinavir-ritonavir gibi ilaçların tedavide kullanılması önerilmiş ve özel izinlerle çok sayıda hastada kullanılmış (61). Bu antiviral ilaçlardan hidroksiklorokin belirgin faydası gösterilemediği ve aritmi ve QT uzaması gibi yan etkilerinin, potansiyel yararından daha fazla olması nedeni ile FDA tarafından acil kullanım onayı geri alınmış. Benzer şekilde Lopinavir/ritonavirle ilgili olarak güvenilir randomize kontrollü çalışma sonuçları pandeminin daha erken döneminde ortaya çıkmış ve bu ilaçların COVID-19 tedavisinde yeterince etkili olmadıkları görülerek kullanılmalarından vazgeçilmiştir (61). Fakat oral proteaz inhibitörlerinin bir kombinasyonu olan ritonavir/nirmatrelvir; ciddi hastalığa ilerleme riski olan semptomatik ayaktan hastalar için COVID-19'a özgü tedavi seçeneği olarak kullanılması önerilmiştir (62,63).

Nirmatrelvir, viral replikasyon için gerekli bir enzim olan SARS-CoV-2-3CL proteazın aktivitesini bloke eder ve ritonavir ile birlikte uygulanması, nirmatrelvirin metabolizmasını yavaşlatır, böylece vücutta daha uzun süre ve daha yüksek konsantrasyonlarda aktif kalır (64). Viral RNA'da ölümcül mutasyonları indükleyerek SARS-CoV-2 replikasyonunu inhibe eden bir nükleozid analogu olan molnupiravir daha düşük etkinliği olması nedeniyle ciddi hastalığa ilerleme riski yüksek olan ayaktan yetişkinlerde ritonavir/nirmatrelvir ve remdesivir mevcut olmadığında kullanılmasını önermektedir (63). Molnupiravir hamilelik veya emzirme döneminde önerilmemektedir (65). Favipiravir; viral genomların transkripsiyonu ve replikasyonunda rol oynayan protein olan RNA'ya bağımlı RNA polimeraz (RdRp) enzimlerinin fonksiyonunu inhibe ederek çalışan, esas olarak grip tedavisinde kullanılan pirazin sınıfı bir antiviral ilaçtır (66). Favipiravir kullanımının ayaktan hastaların hastane yatışını veya COVID-19'a bağlı ölümü azaltma açısından standart tedaviye karşı bir üstünlük göstermediğini ortaya koymuştur (61).

Remdesivir; SARS-CoV-2 RNA polimerazını inhibe eden bir nükleotid analogudur (67). Hafif - orta dereceli COVID-19 hastası olup, ciddi COVID-19'a ilerleme riski yüksek olan, hastaneye yatırılmayan hastalarda, bağışıklık sistemi baskılanmış hastalar da dahil olmak üzere, klinik ilerleme açısından yüksek risk altında olan, oksijen desteğine ihtiyaç duymayan, hastanede yatan hastalar, yüksek akışlı oksijene, noninvaziv ventilasyona, mekanik ventilasyona veya ECMO'ya ihtiyaç duymayan ancak oksijen desteğine ihtiyaç duyan hastaneye yatırılan hastalar için remdesivir'i ya tek başına (minimum oksijene ihtiyaç duyan hastalar) ya da deksametazon ile kombinasyon halinde önermektedir (68) .

COVID-19'a yönelik diğer bir tedavi seçeneği de kortikosteroidlerdir. Hastanede yatan ve oksijen desteğine ihtiyaç duyan çoğu hastalarda sistemik kortikosteroid kullanılması önerilmektedir (69). Deksametazon, yüksek akışlı nazal kanül oksijeni, noninvaziv ventilasyon, mekanik ventilasyon veya ekstrakorporeal membran oksijenasyonu gerektiren tüm hastalar için ve oksijene ihtiyaç duyan çoğu hasta için birincil immünomodülatör seçenek olarak kullanılmalıdır (69). Deksametazonun yokluğunda başka bir glukokortikoid tedavi olarak kullanılabilir (63). Hastanede yatan 6000'den fazla COVID-19 hastası üzerinde yapılan randomize kontrollü bir çalışmada; yalnızca olağan bakımla karşılaştırıldığında, olağan bakım artı deksametazon alan ventilasyon altındaki hastalarda ölümler üçte bir oranında, mekanik ventilasyon olmadan oksijen alan hastalarda ölümler %20, deksametazon grubunda 28 günlük genel mortalite %17 azaldığı gösterildi (70).

Deksametazon tedavisi hamile ve emziren kişilerde de kullanılabilir (63). Oksijen desteği gerekmeyen hastalarda steroid tedavisi önerilmemektedir (70). Oksijen ihtiyacı veya mekanik ventilatör gereksinimi olan hastalarda deksametazon 6 mg ya da eşdeğeri metilprednizolon 32 mg, prednizon 40 mg, hidrokortizon 150 mg 10 gün günlük doz şeklinde kullanımı önerilmektedir (63). Steroid kullanımı sonucu hiperglisemi ve sekonder enfeksiyon riski yüksek olması nedeniyle bu yan etkiler konusunda hasta yönetimi sırasında dikkatli olunmalıdır. COVID-19 tedavisinde inhale kortikosteroidlerin kullanımı etkin olmaması nedeniyle önerilmemektedir (71).

COVID-19 hastalığında belirgin derecede yüksek inflamatuvar belirteçler ve yüksek proinflamatuvar sitokinler kritik ve ölümcül hastalık ile ilişkili bulunmuş ve inflamatuvar yolun bloke edilmesi hastalığın ilerlemesini önleyebileceği düşünülmüştür (72). Bu bilgi ışığında IL-6 yolunu hedef alan çeşitli ajanlar, COVID-19 tedavisine yönelik randomize çalışmalarda değerlendirilmiş ve tosilizumabın bunlar içinde en sağlamı olduğu kanısına varılmış (73). Tosilizumab; interlökin-6 reseptör antagonisti olan monoklonal antikordur (73). İlave oksijen, noninvaziv veya invaziv mekanik ventilasyon veya ekstrakorporeal membran oksijenasyonu gerektiren hastanede yatan yetişkinlerde COVID-19 tedavisi için FDA tarafından onaylanmıştır (74). COVID-19 hastalarında oksijen gereksinimi hızla artan ve sistemik inflamasyonu olan, oksijen tedavisi altında yatan hastalarda tek başına deksametazon veya remdesivir ve deksametazon ile birlikte tercih edilen ikinci immünomodülatör olarak kullanılması önerilmektedir (63). Geniş çaplı çalışmalar olan REMAP-CAP ve RECOVERY çalışmalarının her ikisi de hızlı solunum dekompanasyonu yaşayan ve yakın zamanda yoğun bakım ünitesine kabul edilen hastalar arasında tosilizumabın mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (59). Ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından, kortikosteroidlere yanıt alınamayan ya da hızlı ilerleyen MAS tablosu gelişmiş kritik hastalarda tosilizumab kullanımı tedavi rehberine eklenmiştir ve doz 8 mg/kg (en fazla 800mg) iv olarak önerilmiştir. Hastalık bulgularına göre tek seferde 400 mg veya 800 mg uygulanabilir. 400 mg uygulandığında klinik ve laboratuvar takibe göre 24 saat içinde 200-400 mg doz tekrarı yapılabileceği belirtilmiştir (75). Tosilizumab; gebelik, nötropeni, aktif tüberküloz, aktif hepatit B veya C enfeksiyonları, allerji ve hipersensitivite varlığında kullanılmamalı, karaciğer fonksiyonları ve trombosit sayısı izlenmeli, karaciğer enzim yüksekliği normal değerinin 5 katı üzerinde olan hastalarda kullanılmamalı, divertikülit öyküsü olan hastalar gastrointestinal perforasyon açısından yakından izlenmelidir (75).

Baricitinib; romatoid artrit tedavisinde kullanılan bir janus kinaz (JAK) inhibitörüdür. İmmünomodülatör etkilere ek olarak viral girişe müdahale yoluyla potansiyel antiviral etkilere sahip olduğu düşünülmektedir (76). Yüksek akışlı oksijen veya noninvaziv ventilasyon gerektiren hastalar ve düşük akışlı oksijen kullanan ancak deksametazon başlatılmasına rağmen daha yüksek düzeyde solunum desteğine ihtiyaç duymaya doğru ilerleyen seçilmiş hastalar için baricitinib bir seçenek olarak önerilmektedir (63). Baricitinib kullanan hastalara tosilizumab veya diğer interlökin-6 inhibitörlerinin verilmemesi önerilmektedir (63). Lenfopenisi veya nötroopenisi olan COVID-19 hastalarında da baricitinib tedavisi önerilmemektedir (76).

Anakinra; interlökin-1 reseptör antagonistidir (77). Ülkemizde, Sağlık Bakanlığı; temin edilebildiği durumda Anakinra'nın MAS tedavisinde güvenli bir seçenek olduğunu vurgulamıştır (75). Oksijen desteği alan, ciddi solunum yetmezliğine ilerleme riski olan ve hastanede yatan şiddetli COVID-19 hastaları için onaylıdır. COVID-19 tedavisinde anakinra, 10 gün boyunca günde 100 mg subkutan olarak uygulanır (76).

COVID-19, hem venöz hem de arteriyel damarlarda makrovasküler ve mikrovasküler tromboembolizm ve ayrıca yaygın damar içi pıhtılaşma dahil olmak üzere inflamasyon ve protrombotik durumla ilişkilidir. Tromboza yol açan mekanizmalar üç etki mekanizması ile açıklanabilir; virusun ACE 2'ye bağlanması ve/veya doğrudan endotel hasarı, sepsiste gözlenen vasküler mikrotrombotik hastalıkla, hareketsizlik/ hastanede yatışta hastalarda gelişen staz ile ilişkili olabilir (75). Tüm hastanede yatırılan COVID-19 hastalarında, aktif kanama ve trombositopeni ($<25-30\ 000/\mu\text{l}$) olmadığı sürece tromboz profilaksisi önerilmektedir. Daha az trombositopeni riski ve daha seyrek enjeksiyon avantajı nedeni ile düşük molekül ağırlıklı heparinler (DMAH), standart heparine (SH) tercih edilmektedir (75). Ağır olmayan hastalarda; VKI $<40\text{ kg/m}^2$ ise, enoksaparin 40 mg/gün subkutan, VKI $>40\text{ kg/m}^2$ ise enoksaparin 40 mg 2x1 subkutan önerilir. Kreatinin klirensi 30 ml/dk altında olanlara ise DMAH önerilmez. Bu hastalarda SH 5000 U subkutan günde 2 veya 3 doz şeklinde önerilmektedir. Ağır dereceli COVID hastalarında ise enoksaparin 40 mg 2x1 subkutan veya SH 7500 U günde 2 veya 3 doz şeklinde önerilir (75).

Monoklonal antikorlar; mevcut araştırmalardan elde edilen sonuçlar, hastanede yatan hastaların çoğunda monoklonal antikorların faydasını göstermemektedir (78,79). İmmün konvalesan plazma; COVID-19 hastalığını geçirmiş olan hastalardan alınan plazmanın SARS-CoV-2'ye karşı antikorlar ihtiva etmesinden ötürü etkili olabileceği düşünülmüştür.

Sınırlı randomize çalışma verileri ve gözlemsel veriler, iyileşen plazmanın, immün sistemi baskılayan koşulları olan veya antikör üretiminde eksiklikleri olan bireylerde bir rolü olabileceğini düşündürmüştür (80). Yüksek antikör titrelerine sahip immün plazmanın erken uygulanmasının daha düşük ölüm oranları ile ilişkili olduğunu gösteren bazı gözlemsel kanıtlara rağmen, hastanede yatan COVID-19 hastalarında yapılan randomize çalışmalar, immün plazmanın net bir klinik faydasını göstermedi (79).

COVID-19 hastalarında kullanımı tartışılan diğer tedavi seçeneklerinden; D vitamini, eksikliğinde yerine koymak faydalı olabilir fakat konuyla ilgili net bir kanıt mevcut olmayıp, mevcut üst doz sınırlarının aşılması önerilmiş (70). C vitamini, metabolizma için önemli bir antioksidandır ve inflamatuvar yanıtı azaltmada önemli bir rol oynar. Çalışmalar C vitamininin, proinflamatuvar sitokin seviyelerini düşürdüğünü göstermiştir. Ancak yoğun bakımda takip edilen 167 hastanın dahil edildiği bir çalışmada yüksek doz C vitamini infüzyonunun plaseboya göre anlamlı farklılık oluşturmadığı gözlenmiştir (69). Azitromisin tedavisi de tek başına ya da hidrosiklorokin ile kombine tedavilerde önerilmemektedir. Bu ilacın da COVID-19'da klinik faydalarının, potansiyel yan etkilerinden daha fazla olmadığı gözlenmiştir (68).

COVID-19'un mevcut tedavisi esas olarak yoğun bakım, ventilatör desteği, sitokin fırtınası sendromu için sürekli renal replasman tedavisi ve karaciğer hasarı da dahil olmak üzere çoklu organ yetmezliğini önlemek ve tedavi etmek için etkili hemodinamiklerin sürdürülmesi gibi destekleyici yönetimden oluşmaktadır (81).

2.2. KARACİĞER ve GENEL ÖZELLİKLERİ

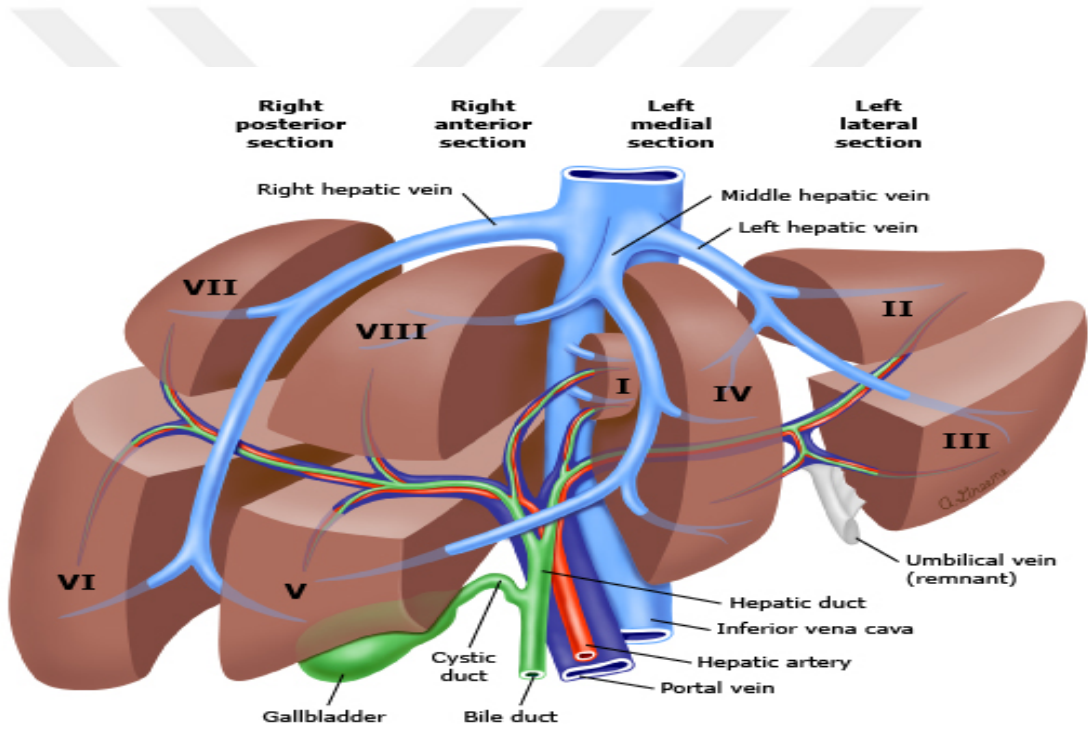
2.2.1. Karaciğer Anatomisi

Karaciğer, göğüs kafesinin altında sağ üst kadranda bulunan, karnın sağ yan tarafından ksifoide doğru enine 15-20 cm uzanan bir organdır (82). Karaciğer vücudun en büyük organıdır ve ortalama vücut ağırlığının yaklaşık %2 ila %3'ünü oluşturur (83). Yetişkinlerde karaciğerin ağırlığı, genel vücut büyüklüğüne bağlı olarak 1200 ila 1800 gram arasında değişir (82).

Anatomik olarak karaciğer sağ, sol, kaudat ve kuadrat lob olmak üzere 4 lobdan oluşmaktadır (84). Sağ lob toplam karaciğer hacminin yarısı ila üçte ikisini oluşturur ve falsiform ligament ile sol lobdan ayrılır; ancak fonksiyonel olarak sağ ve sol loblar yaklaşık eşit büyüklüktedir ve süperiorda inferior vena kavadan, inferiorda safra kesesi fossasının

ortasına kadar uzanan bir çizgi ile ayrılır (85). Alt yüzeyde, kuadrat lobu safra kesesi fossası, porta hepatis ve ligamentum teres hepatis oluşturur (86) . Kaudat lob ise inferior vena kava oluşu, porta hepatis ve ligamentum venosum fissürü tarafından oluşur (86). Bu loblar iyi bilinen loblar olmalarına rağmen gerçek fonksiyonel loblar değildir (83).

Fonksiyonel anatomi portal venlerin ve majör hepatik venlerin dağılımını esas alır (87). Her biri vasküler ve biliyer drenaj ile sınırlandırılmış toplam sekiz fonksiyonel segment mevcuttur. Bunlar; sağ lobun lateral (segment VI ve VII) ve medial (segment V ve VIII) bölümleri, sol lobun medial (segment IV) ve lateral (segment II ve III) bölümleri ve kaudat lob (segment I) 'dur (Şekil 6). Her bir karaciğer segmenti ayrı bir vasküler pedikülüne (arteriyel, portal venöz), lenfatik ve biliyer drenaja sahiptir (86).



Şekil 6. Karaciğerin segmental anatomisi (88)

2.2.2. Karaciğer Histolojisi

Karaciğer hepatositler, safra kesesi epitel hücreleri (kolanjiyositler), stellat hücreleri, Kupffer hücreleri ve karaciğer sinüzoidal endotel hücreleri gibi farklı embriyolojik hücre tiplerinden oluşur (89). Bu hücre tiplerinin her biri, hepatik fonksiyonu çoklu seviyelerde iş birliği içinde düzenleyen benzersiz fonksiyonlara sahiptir (90).

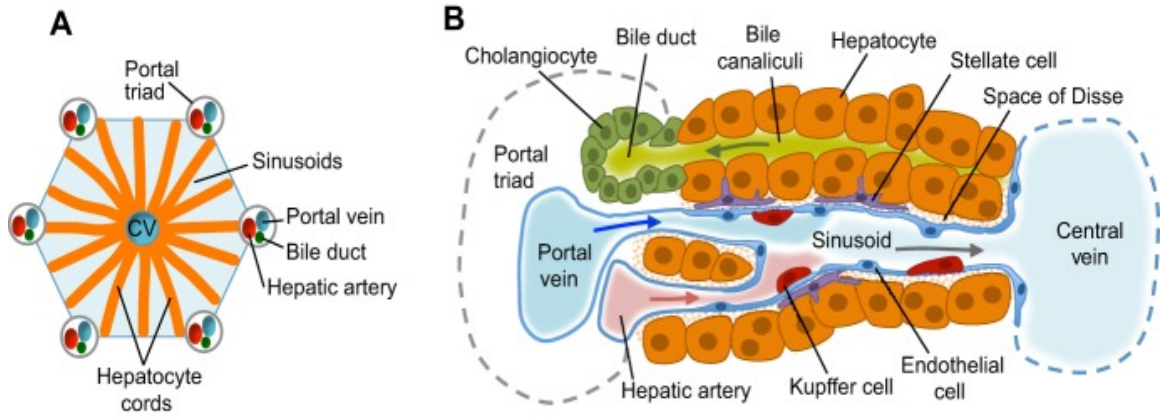
Hepatositler, sık sık binükleat hücreler içeren çeşitli büyüklüklerde yuvarlak çekirdekli poligonal hücreler olarak görünür (84). Karaciğerdeki toplam hücre sayısının yaklaşık üçte ikisini ve toplam karaciğer hacminin yaklaşık beşte dördünü oluşturur (82). Karaciğerin metabolik işlevlerinde esas yükü taşırlar (89).

Kolanjiyositler, ikinci en sık bulunan epitelyal karaciğer hücreleridir ve bu hücreler safra kanallarını kaplarlar (91).

Kupffer hücreleri doku makrofajları olarak işlev gören hücrelerdir (92). Vücuttaki sabit makrofajların %75'inden fazlasını temsil ederler ve hepatik sinüzoidal hücre hacminin yaklaşık üçte birini oluştururlar (82). Portal dolaşım ile karaciğere ulaşan birçok patojeni tanırlar ve yardımcı faktörler aracılığı ile hasarın onarılmasında proinflatuar veya antiinflatuar rol oynar (89).

Stellat hücreler, hepatositler ve sinüzoidal endotel hücreleri arasındaki Disse subendotelyal boşluğunda yer alan hepatik yıldız şeklinde hücrelerdir (93). Bu hücreler karaciğerin fibroblastlarıdır ve karaciğer hasarı olmadığında hareketsizdir (94). Parankimal olmayan popülasyonun üçte birini veya normal karaciğerdeki yerleşik hücrelerin toplam sayısının yaklaşık yüzde 15'ini oluşturur (93). Normal karaciğerde, vücuttaki retinoidlerin yüzde 40 ila 70'ini oluşturan retinoidlerin (A vitamini metabolitleri) başlıca depolanma yerleridir (95).

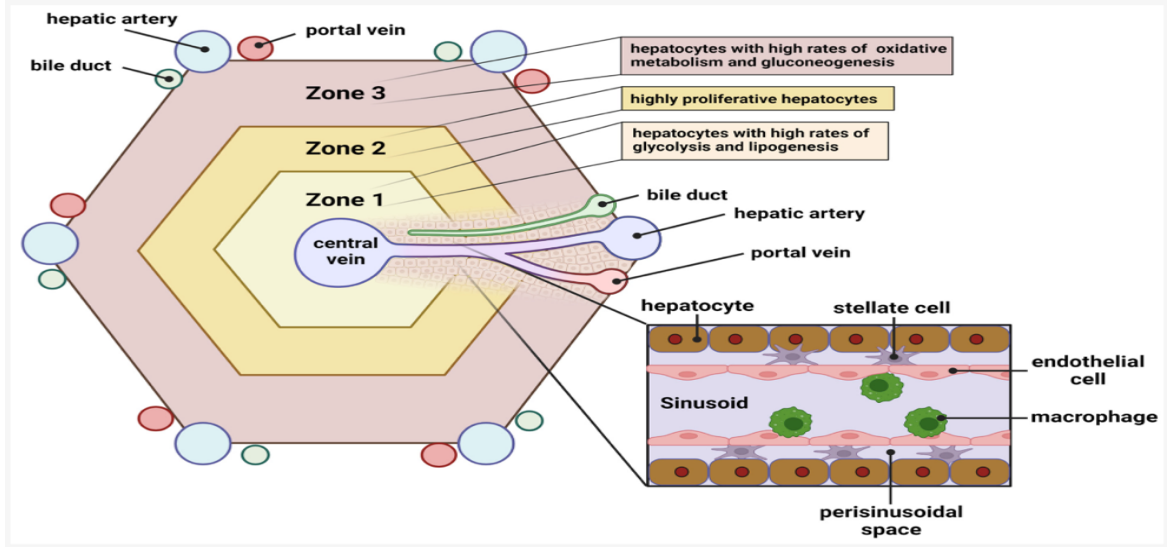
Sinüzoidal endotel hücreleri, kan ve hepatositler arasında bariyer oluşturan özelleşmiş endotel hücreleridir (84). Bu yapı, insanlarda 50-180 nm, boyutlarda gözenekler oluşturur ve bariyer görevi görürken, plazma ve karaciğerdeki hücre tipleri arasında bu boyut sınırları dahilindeki protein ve parçacıkların değişimi için kritik rol oynar (90).



Şekil 7. Karaciğerin yapısı ve hücre tipleri (91)

Karaciğer lobül olarak adlandırılan fonksiyonel birimlerden oluşur. Karaciğerin klasik lobülü; merkezinde santral ven ve 3 köşesinde portal kanallar bulunan bir altıgen bir yapıdır. Santral venin yer aldığı bu yapılanmada ven çevresinde 5-6 adet portal yol yer alır. Portal ven, hepatik arter ve safra kanalından oluşan yapı ‘portal triad’ olarak adlandırılır. Her lobülün içinde, karaciğerin özel pencereci endotel hücrelerinden yapılmış süreksiz damarlar olan bir dizi sinüzoid vardır. Akım sinüzoidler aracılığı ile santral vene doğrudur. Hepatosit kordonları, kanı portal triadlardan merkezi damara taşıyan sinüzoidlerle ayrılmış tek hücreli hepatosit tabakalarıdır (Şekil 7).

Karaciğer asinusu Rappaport tarafından bu hepatosit grubunu kanla besleyen terminal afferent portal ve arteriyel damarların etrafındaki parankim olarak tanımlanmıştır (96). Asinusun periferinde birkaç asini drene eden santral hepatik ven bulunur. Asinüs, temelde 3 zondan oluşmaktadır; yüksek oksijen içeriğine sahip kanla beslenen periportal bölge: zon 1; intermediate bölge: zon 2 ve oksijen içeriği nispeten düşük kan alan perivenüler bölge: zon 3 (Şekil 8). Her bölge, farklı metabolik gen ekspresyonu ve işlevselliğine sahip hepatositlere sahiptir (90).



Şekil 8. Karaciğer lobülü ve hepatosit zonları (94)

2.2.3. Karaciğer Fonksiyonları

Karaciğer, çok çeşitli yapısal ve fizyolojik işlevlere sahip benzersiz bir organdır (82). Karaciğer vücutta istirahat halinde portal ven ve hepatik arter yoluyla kalp debisinin %25'ini alarak en fazla kanlanan organdır (83).

Karaciğer vücuttaki metabolik dengenin sağlanmasında önemli fonksiyonlara sahiptir. Glikojen sentezi, glukoneogenez, bilirubinin ekskresyonu, ilaçların dönüşümü; lipoproteinler, akut faz proteinleri, albumin, enzimler ve birçok proteinin sentezi; besinlerin ve vitaminlerin depolanması ve dağıtımında karaciğer görev alır. Karaciğerin fonksiyonları Tablo 1'de özetlenmiştir (81).

Tablo 1: Karaciğerin fonksiyonları (81)

FONKSİYON	TANIM
Glukoz ve glikojenin sentezi	İhtiyaç halinde glukoz üreterek, depolayarak ve salarak kan şekerini düzenler
Kolesterol ve proteinlerin sentezler	Hormonların ve vitaminlerin biyosentezine destek ve yardımcı olur
Yağ, protein ve karbonhidrat metabolizması	Homeostatik süreçlerin gerçekleşmesi için enerji üretir

Tablo 1. (Devam)

İlaç metabolizması	Karaciğerdeki sitokrom P450 enzimi, ilaçları vücut tarafından kullanılabilir bir forma aktive veya deaktive eder
Kanın detoksifikasyonu	Kandaki bakteri ve toksinler gibi zararlı maddeleri temizler
Besinlerin sindirimi	Yağları, vitaminleri ve mineralleri parçalamak için safra üretir
Akut faz reaktanları sentezi	Bağışıklık tepkisinin aşılmasına ve uyarılmasına yardımcı olur
Hemoglobini işler ve demiri depolar	Gerektiğinde demir deposunu artırarak ve azaltarak kandaki demir konsantrasyonunu düzenler
Pıhtılaşma faktörlerinin ve plazma proteinlerinin sentezler	Hemostazın düzenlenmesine yardımcı olur
Kan rezervuar fonksiyonu ile hacim kontrolüne yardım eder	Rezervuar işlevi, hipovolemi veya akut kan kaybı sırasında kanın salınmasına olanak tanır

2.2.4. Karaciğer Biyokimyasal Testleri

Karaciğer testleri, karaciğer hastalığının varlığını taramak, karaciğer hastalığı tedavilerinin etkinliğini ölçmek, bir hastalığın ilerlemesini izlemek için kullanılan invaziv olmayan yöntemlerdir (97). Serumda yaygın olarak ölçülen karaciğer enzimleri: serum aminotransferazları: alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST), alkalın fosfataz, gama-glutamil transpeptidaz (GGT), 5'-nükleotidaz ve laktat dehidrojenaz (LDH)'dir. Alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), alkalın fosfataz ve bilirubin, karaciğer hasarının biyokimyasal belirteçleridir (98). Albümin, bilirubin ve protrombin zamanı hepatoselüler fonksiyonun belirteçleridir (98). Karaciğer enzimlerindeki yükselmeler genellikle karaciğerdeki hasarı veya safra yolu tıkanıklığını yansıtırken, bozulmuş hepatik sentez fonksiyonu ortamında anormal serum albümini veya protrombin zamanı görülebilir (98).

Aminotransferazlar, normalde hücre içinde bulunan ve hepatositler hasar gördüğünde dolaşıma salınan hepatik enzimlerdir. Akut hepatoselüler hasarın en hassas belirteçleridir (99). Sağlıklı kişilerde normal ALT seviyesi erkeklerde 29 ila 33 IU/L, kadınlarda 19 ila 25 IU/L arasında değişir ve bunun üzerindeki seviyeler değerlendirilmelidir (100). AST; karaciğer, kalp kası, iskelet kası, böbrekler, beyin, pankreas, dalak, akciğerler, lökositler ve eritrositlerde bulunur ve karaciğer hastalığı için ALT'den daha az spesifiktir (101). Yetişkinlerde normal AST seviyeleri erkeklerde 10 ila 40 U/L kadınlarda 9 ila 32 U/L arasında değişir (102). Serum aminotransferaz seviyeleri tipik olarak her türlü karaciğer hasarında yükselir; 300 U/L'ye kadar olan seviyeler spesifik değildir (97). Serumdaki AST'nin ALT'ye oranı alkolle ilişkili karaciğer hastalığının tanınmasında faydalıdır. AST düzeyi 300 U/L'nin altındaysa, AST'nin ALT'ye oranının 2'den fazla olması alkolle ilişkili karaciğer hastalık ihtimali destekler, 3'ten fazla bir oran olması ise alkolle ilişkili karaciğer hastalığını kuvvetle düşündürür (103). Kronik viral hepatit ve NAFLD hastalarında AST/ALT oranı tipik olarak 1'den az görülmüş, siroz geliştikçe oranın 1'den büyük olabileceğini gözlemlemiştir. Çalışmalar AST/ALT'nin 1'den büyük bir oran, kronik hepatit C hastalarında sirozun bir göstergesi olarak yüksek bir özgüllüğe (%94 ila %100) ancak nispeten düşük bir duyarlılığa (%44 ila %75) sahip olduğunu göstermiştir (102).

Laktat dehidrojenaz (LDH), vücuttaki dokularda bulunan sitoplazmik bir enzimdir (104). Karaciğer hastalığı olan hastalarda LDH, serum aminotransferazları kadar duyarlı değildir. Akut hepatoselüler hasarı olan hastalarda, belirgin derecede yüksek serum LDH düzeyi, iskemik hepatiti, viral hepatitten yüzde 94 duyarlılık ve yüzde 84 özgüllükle ayırır (105).

Serum alkalın fosfataz (ALP), safra sisteminde, kemikte, bağırsaklarda ve plasentada bulunan bir enzimdir ve bu enzimdeki yükseklik safra kanalı, hamilelik veya kemik hastalığı ile ilgili sorunlara işaret edebilir (81). Alkalen fosfatazdaki izole bir artışın karaciğerden geldiğini doğrulamak için GGT düzeyi veya serum 5'-nükleotidaz düzeyi ile birlikte değerlendirilmelidir. Bu testler genellikle karaciğer bozukluklarında alkalen fosfataza paralel olarak yükselir ancak kemik bozukluklarında artmaz (106).

Gama-glutamil transpeptidaz (GGT), karaciğer (hem hepatositler hem de kolanjiyositler), böbrek, pankreas, dalak, kalp, beyin ve seminal veziküller dahil olmak üzere geniş bir doku dağılımının hücre zarlarında bulunur (97). Amino asit taşınmasında rol oynadığı düşünülmektedir (107). Normal aralık 0 ila 30 IU/L'dir (108).

5'-nükleotidaz, karaciğerde, bağırsakta, beyinde, kalpte, kan damarlarında ve endokrin pankreasta bulunur ancak yalnızca hepatobiliyer dokulardan seruma salınır (109,110). Sağlıklı yetişkinlerde, serum 5'-nükleotidaz konsantrasyonu 0.3 ila 3.2 Bodansky ünitesi arasında değişir ve cinsiyet veya ırktan etkilenmez (110).

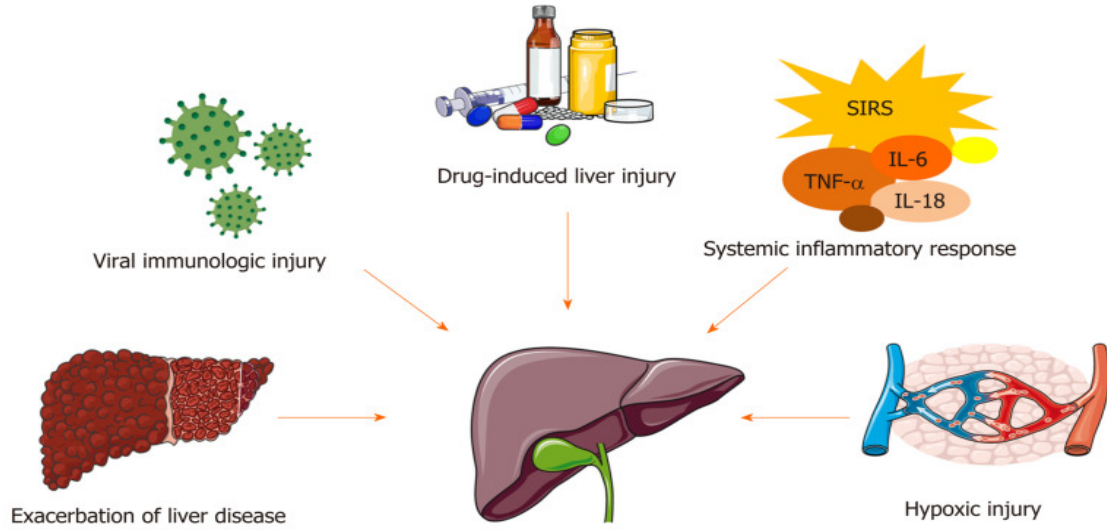
Bilirubin; hemoglobin, miyoglobin, sitokromlar, katalaz, peroksidaz ve triptofan pirolazda bulunan hem'in parçalanmasıyla oluşan hem metabolizmasının katabolik ürünüdür (111). Her gün vücut ağırlığına göre yaklaşık 4 mg/kg bilirubin üretilir (111). Diazo yöntemi kullanıldığında, total bilirubininin normal değerleri 1.0 ila 1.5 mg/dL ve indirek bilirubin için normal değerler 0.8 ila 1.2 mg/dL arasında olması beklenir (112). Serum bilirubini kısmen karaciğerin metabolitleri detoksifiye etme ve organik anyonları safraya taşıma yeteneğini ölçer (98).

Albümin, en önemli plazma proteini. Plazma kolloid onkotik basıncının %75'ini oluşturur ve yalnızca hepatositler tarafından sentezlenir (97). Ortalama bir yetişkin günde yaklaşık 15 g üretir ve vücut sıvılarında 300 ila 500 g albümin bulunur (97). Albüminin yarı ömrü 14 ila 21 gündür (113). Serumdaki albüminin yarı ömrünün uzun olması, akut karaciğer hasarında hepatik sentez fonksiyonunun bir belirteci olarak güvenilirliğini açıklamaktadır.

Vasküler endotelial hücreler tarafından üretilen faktör 8 dışında tamamı karaciğerde üretilen pıhtılaşma faktörlerini içeren bir dizi karmaşık enzimatik reaksiyonun sonucu pıhtılaşma oluşur. Protrombin zamanı, protrombinin trombine dönüşme hızını ölçer (114). Serum albüminin aksine, akut karaciğer hastalığı vakalarında protrombin zamanının ölçülmesi hepatik sentez fonksiyonunun değerlendirilmesinde daha faydalıdır (97).

2.3. KARACİĞER ve COVID-19 İLİŞKİSİ

COVID-19 kaynaklı karaciğer hasarının patogenezi henüz net olarak anlaşılamamıştır fakat öncelikle akciğer enfeksiyonu olarak kendini gösteren hastalıkta karaciğer hasarı (hastaların %14-53'ü) nadir değildir (81). Karaciğerde meydana gelen hasar, virüsün doğrudan sitopatik etkisi, kontrolsüz bir bağışıklık reaksiyonu, sepsis veya ilaca bağlı karaciğer hasarı ile ilişkili olabilir (Şekil 9).



Şekil 9. COVID-19 hastalarında karaciğer hasarının etiyolojisi (115)

COVID-19 hastalarında karaciğer yetmezliği doğrudan viral enfeksiyondan kaynaklanabilir (115). 2004 yılında Tai-Nin Chau ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; SARS hastalarının karaciğer dokularında SARS ile ilişkili koronavirüsü göstermiş, bu da hepatik bozukluğun karaciğerdeki viral enfeksiyondan kaynaklanabileceğini düşündürmüştür (116). Fakat Çin’de yapılan güncel bir çalışmada COVID-19 hastalarında viremişi doğrulanmış birkaç hasta dışında virüs karaciğerde tespit edilememiş, bu da karaciğer dokusu hasarının esas olarak oksijen eksikliği, iskemi veya başka bir nedenden kaynaklanmış olabileceğini düşündürmüştür (117).

Genellikle AST ve ALT artışları hafiftir ve normalin üst sınırının beş katından az olarak görülmüştür; ancak daha yüksek aminotransferaz düzeyleri ve ciddi akut hepatit de rapor edilmiştir (118). Yapılan bir çalışmada ağır seyirli hastalarda AST'nin ALT'den daha erken yükseldiği görülmüş ve bu hastalığın ciddiyeti ile ilişkilendirilmiştir (10).

COVID-19'daki karaciğer hasarı daha çok hepatoselüler tiptedir (115). Esas olarak ALT, AST ve LDH düzeylerinde yükselme olur, ALP ve GGT seviyeleri gibi safra kanalı hasarının laboratuvar belirteçlerinde önemli ölçüde yükselme görülmemiştir (115). Fakat ACE 2 reseptörü, hepatositlerden ziyade kolanjiyositlerde daha sık eksprese edilir (119). Doğrudan hasara, ACE 2 reseptörleri ve spike proteinini hücre girişini hazırlamak için gerekli olan TMPRSS2 adı verilen hücresel serin proteaz aracılık eder (35). Bu reseptörler hepatositlerin yalnızca %3'ünde eksprese edilirken, kolanjiyositlerdeki varlıkları hücrelerin %60'ına ulaşır (120). Bu bilgi göz önüne alındığında yapılan bir çalışmada COVID-19 hastalarındaki karaciğer anormalliklerinin hepatosit hasarından değil, kolanjiyosit disfonksiyonundan, ilaçlardan, sistemik inflamatuvar yanıtın neden olduğu karaciğer hasarı gibi diğer nedenlerden kaynaklandığı düşünülmüştür (6).

Şiddetli COVID-19 hastalarında karaciğer fonksiyon bozukluğu oranlarının hafif COVID-19'lu hastalardan daha yüksek olduğu çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur (121,122). Önceden karaciğer hastalığı olan COVID-19 hastalarının hastaneye kaldırılma ve ölüm riski daha yüksektir (123).

COVID-19 nedeniyle yakın zamanda ölmüş hastada gerçekleşen karaciğer biyopsisi örneklerinde, orta derecede mikroveziküler steatoz ve hafif lobüler ve portal aktivite görülmüş (119). Bunu takip eden daha geniş çaplı araştırmalardan oluşan otopsi serilerinde patolojik karaciğer bulguları arasında fokal portal ve lobüler lenfositik infiltrasyonlar ve hepatik vasküler tutulumu düşündüren değişiklikler yer almış (124). Bu bulgular; SARS-CoV-2'nin karaciğer hasarına yol açmış olabileceği düşünülmüştür.

COVID-19 hastalarındaki karaciğer bozukluğu ilaçların hepatotoksitesinden, sitokin fırtınasından, pnömoni ile ilişkili hipoksi gibi hastalığın komplikasyonlarından kaynaklanabilir hatta bazı kritik hastalarda karaciğer yetmezliğine kadar gidebilir (125). Hipersitokinemi, karaciğer de dahil olmak üzere doku hasarına ve çoklu organ yaralanmalarına veya yetmezliğine yol açan bir olaylar zincirini başlatabilir, bu enflamatuvar yanıt hepatomegali ve serum transaminaz düzeylerinin yükselmesinin yanı sıra sarılık ve hepatik ensefalopatiye neden olabilir (72).

3. GEREÇ ve YÖNTEMLER

3.1 Çalışma Yöntemi:

Çalışmamız tek merkezli, klinik, retrospektif, kesitsel, tanımlayıcı, müdahalesiz bir çalışmadır. Çalışma kapsamında özel bir müdahale, tetkik veya işlem yapılmamıştır. Hastaların dosyaları incelenerek yapılan tetkikler verilen tedaviler gözden geçirilip analiz edilmiştir.

3.2 Çalışma Tasarımı:

Bu çalışma 1 Mart 2020-15 Mart 2022 tarihleri arasındaki Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Yoğun Bakım-3 ünitesinde, COVID-19 tanısı ile (PCR, klinik ve BT bulguları) takip ve tedavi edilmiş olan hastalar dahil edilmiştir. Belirtilen tarih aralıklarında COVID-19 tanısı atanan 606 adet hasta mevcuttu. Bu hastalardan 18 yaşın altında olanlar, 48 saatten kısa yoğun bakım yatışı olanlar, postoperatif hastalar, tekrarlayan viziteleri olan, çalışma için elzem verilere erişilemeyen hastalar çalışmadan dışlanmıştır. Toplam 435 hasta ile çalışma yapılmış olup hasta bilgileri; hastane otomasyon sistemi ve hasta başı çarşaf çizelgelerden elde edilip retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

3.3 İncelenen Veriler:

- ☐ Yaş
- ☐ Cinsiyet
- ☐ VKİ
- ☐ COVID-19 tanı şekli (PCR pozitif / PCR negatif, toraks BT tutulumu olan)
- ☐ Eşlik eden ek sistemik hastalıklar (hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, respiratuar hastalık, diyabet, kronik böbrek hastalığı, obezite, serebrovasküler olay, kronik karaciğer hastalığı)
- ☐ Yoğun bakım yatışında COVID-19 ile ilgili aldığı tedaviler (azitromisin, hidroksiklorokin, enoksaparin, tosilizumab, deksametazon, favipravir, düşük doz metilprednizolon, yüksek doz metilprednizolon, immün plazma)
- ☐ AST ve ALT değerlerinin 1,3,9 günlerdeki seyri
- ☐ Laboratuvar parametreleri (ALT, AST, GGT, ALP, total ve direk bilirubin, PT, INR, aPTT, D-dimer, fibrinojen, albümin, prokalsitonin, CK, kreatinin, ferritin, prokalsitonin, lökosit, nötrofil, lenfosit, CRP)
- ☐ Yoğun bakım yatış süresi

- Karaciğer fonksiyon bozukluğu tipi (hepatoselüler tip, kolestatik tip, mikst tip)
- Kullanılan oksijen destek sistemi (nazal kanül, rezervuarlı maske, oronazal maske, HFNO, NİMV, İMV, ECMO)
- Yoğun bakım yatışı sırasında gelişen komplikasyonlar (septik şok, ARDS, immünadsorban tedavi ihtiyacı, ABY, renal replasman tedavisi ihtiyacı, karaciğer disfonksiyonu)
- Hasta sonlanım şekli (exitus, servis devir, dış merkez sevk, taburcu)
- Klinik ağırlık skorlamaları (APACHE II, SOFA) başlangıç ve taburculuk
- 7-28 günlük mortalite durumu

3.4 Çalışma Sonuçları:

Çalışmamızın primer sonlanım noktası; KTÜ Tıp Fakültesi Yoğun Bakım-3 ünitesinde, COVID-19 ilişkili solunum yetmezliği ile takip edilmiş hastaların karaciğer enzimlerindeki yüksekliği ve karaciğer enzimlerindeki yükseliş trendinin mortalite üzerine etkisini araştırmaktır. İkincil sonlanım noktaları ise; hastaların COVID-19 tanısı ile yoğun bakım yatışları sırasında yaş, cinsiyet, kronik hastalık öyküsü, uygulanan tedaviler, laboratuvar tetkikleri ve yoğun bakımda kalma süresi, oksijen ihtiyacı ve mekanik ventilasyon gibi değişkenlere bağlı olarak uzun dönem bulgularının ve komplikasyonların gelişip gelişmediğini ortaya koymak olarak belirlenmiştir.

3.5 İstatistiksel Analiz:

Verilerin analiz aşamasında SPSS 25.0 istatistik paket programı kullanılmıştır. Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, ölçümsel değişkenler için ortalama (ort), standart sapma (ss), minimum (min), maksimum (maks) olarak verilmiştir. Ölçümsel değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları One-Sample Kolmogorov Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirilmiştir. Normal dağılıma uyan ölçümsel verilerin bağımsız gruplar arasındaki karşılaştırmaları Student-T Testi, uymayanların ise Mann Whitney U Testi kullanılarak yapılmıştır. Bağımsız gruplarda kategorik değişkenlerin oranları arasındaki farkların analizinde ise Ki-Kare Testi kullanılmıştır. Hastaların ALT ve AST değerlerinin sağ kalım ihtimallerine etkisini görebilmek için Kaplan-Meier yöntemi ile yapılmıştır. Gruplar arası karşılaştırmada Lo-Rank testi kullanılmıştır. Bağımsız değişkenlerin mortalite riskini hesaplamak için Cox regresyon analizi yapıldı. İstatistiksel anlamlılık seviyesi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamıza, etik kurul onayının ardından 1 Mart 2020-15 Mart 2022 tarihleri arasındaki Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Yoğun Bakım-3 ünitesinde, SARS-CoV-2 PCR testi pozitif saptanan veya toraks BT ve klinik bulgular ile tanı konulan 435 COVID-19 hastası dahil edildi.

Hastaların ortalama yaşı 58.4 ± 16.7 , medyan değeri 60, en genç hasta 19, en yaşlı hasta 92 yaşındaydı. Hastaların cinsiyet dağılımı, 185 (%42.5) kadın, 250 (%57.5) erkek şeklindeydi. Ortalama VKİ 29.6 ± 5.4 kg/m², medyanı 28.05 kg/m², minimum değer 17.7 kg/m², maksimum değer 51.1 kg/m² idi. Hastalardan; 214 (%49.2) kişi hipertansiyon, 20 (%4.6) kişi kalp yetmezliği, 69 (%15.9) kişi koroner arter hastalığı, 84 (%19.3) kişi respiratuar hastalık, 35 (%8) kişi kronik böbrek hastalığı, 11 (%2.5) kişi kronik karaciğer hastalığı, 162 (%37.2) kişi obezite, 32 (%7.4) kişi serebrovasküler hastalık, 117 (%26.9) kişi diyabet hastasıydı. Hastaların 384 (%88.3)'ünde SARS CoV-2 PCR testi pozitif saptandı. Hastaların 51 (%11.7)'inin SARS-CoV-2 PCR testi negatifti ve toraks BT ile COVID-19 tanısı kondu. Hastaların ortalama yoğun bakım yatış süresi 12.01 ± 10.0 gün, medyanı 9 gün ve en kısa yatan hasta 2, en uzun yatan hasta 94 gün hastanede yatmıştır. Hastaların 7 günlük mortalite oranı %10.3 (n= 45), 28 günlük mortalite oranı %40.7 (n= 117), toplam mortalite oranı %42.3 (n= 184) olarak saptandı. Tüm bu bulgular aşağıda Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Demografik veriler

	n (%)
Yaş (yıl)	
Ort±Ss	58.4±16.7
Medyan (Min-Maks)	60 (19-92)
Cinsiyet	
Kadın	185 (42.5)
Erkek	250 (57.5)
VKİ (kg/m²)	
Ort±Ss	29.6±5.4
Medyan (Min-Maks)	28.05 (17.7-51.1)

Tablo 2. (Devam)

	n (%)
Komorbid hastalıklar	
Hipertansiyon	214 (49.2)
Kalp yetmezliği	20 (4.6)
Koroner arter hastalığı	69 (15.9)
Respiratuar hastalık	84 (19.3)
Kronik böbrek hastalığı	35 (8)
Diyabet	117 (26.9)
Obezite	162 (37.2)
Serebrovasküler hastalık	32 (7.4)
Kronik karaciğer hastalığı	11 (2.5)
Tanı şekli	
PCR testi	384 (88.3)
BT ve klinik	51 (11.7)
Yoğun bakım yatış süresi (gün)	
Ort±Ss	12.01±10.0
Medyan (Min-Maks)	9 (2-94)
Mortalite	
7 günlük	45 (10.3)
28 günlük	117 (40.7)
Toplam	184 (42.3)

Yoğun bakım yatışı sırasında hastalardan; 2 (%0.5) kişi azitromisin, 5 (%1.1) kişi hidroklorokin, 29 (%6.7) kişi deksametazon, 195 (%44.8) kişi favipravir, 397(%91.3) kişi enoksaparin, 365 (%83.9) kişi düşük doz metilprednizolon, 120 (%27.6) kişi yüksek doz metilprednizolon, 77 (%17.7) kişi immün plazma, 141 (%32.4) kişi tosilizumab tedavisi almıştı (Tablo 3).

Tablo 3. Yoğun bakımda COVID-19 nedeniyle verilen tedaviler

Tedavi	n (%)
Azitromisin	2 (0.5)
Hidroksiklorokin	5 (1.1)
Deksametazon	29 (6.7)
Favipravir	195 (44.8)
Enoksaparin	397 (91.3)
Düşük doz metilprednizolon	365 (83.9)
Yüksek doz metilprednizolon	120 (27.6)
İmmün plazma	77 (17.7)
Tosilizumab	141 (32.4)

Yoğun bakım hastalarının sonlanım şekillerine baktığımızda hastaların 184 (%42.3)'ü exitus, 6 (%1.4)'sı taburcu, 25 (%5.7)'i dış merkeze sevk, 220 (%50.5)'si yoğun bakımdan servise devir şeklindeydi (Grafik 1).

Grafik 1. Yoğun bakım hasta sonlanım şekilleri



Hastalarda yoğun bakım yatışı sırasında ağırlıklı olarak kullanılan oksijen destek sistemleri; 33 (%7.6) kişi de nazal kanül, 9 (%2.1) kişi de oronazal maske, 149 (%34.3) kişi de rezervuarlı maske, 219 (%50.3) kişi de HFNO, 91 (%20.9) kişi de NİMV, 213 (%49.0) kişi de İMV, 12 (%2.8) kişi de ECMO kullanılmıştı (Tablo 4).

Tablo 4. Yoğun bakım hastalarında kullanılan majör oksijen destek sistemleri

Majör oksijen destek sistemi	n (%)
Nazal Kanül	33 (7.6)
Oronazal Maske	9 (2.1)
Rezervuarlı Maske	149 (34.3)
HFNO	219 (50.3)
NİMV	91 (20.9)
İMV	213 (49.0)
ECMO	12 (2.8)

Hastaların 56 (%12.9)'sında ARDS, 151 (%34.7)'inde septik şok, 94 (%21.6)'ünde akut böbrek hasarı, 27 (%6.2)'sinde renal replasman tedavisi ihtiyacı, 47 (%10.8)'sinde karaciğer disfonksiyonu, 6 (%1.4)'sında immünadsorban tedavi ihtiyacı olmuştur (Tablo 5).

Tablo 5. Yoğun bakım yatışı sırasında gelişen komplikasyonlar

Komplikasyonlar	n (%)
ARDS	56 (12.9)
Septik şok	151 (34.7)
Akut böbrek hasarı	94 (21.6)
Renal replasman tedavisi ihtiyacı	27 (6.2)
Karaciğer disfonksiyonu	47 (10.8)
İmmunadsorban tedavi ihtiyacı	6 (1.4)

Hastaların yoğun bakım yatışı ve taburculuk sırasında klinik ağırlık skorlamalarından SOFA; yatış günü ortalama 4.49 ± 3.3 , taburculuk 5.83 ± 5.2 , APACHE II; yatış günü ortalama 12.23 ± 7.5 , taburculukta 16.07 ± 10.8 olarak hesaplandı (Tablo 6).

Tablo 6. Başlangıç ve taburculuk klinik ağırlık skorlamaları

	Ort±Ss	Min-Maks
SOFA yatış günü	4.49 ± 3.3	0-17
SOFA taburculuk	5.83 ± 5.2	0-33
APACHE II yatış günü	12.23 ± 7.5	0-43
APACHE II taburculuk	16.07 ± 10.8	0-46

Hastaların yoğun bakım yatışının ilk gününde ortalama laboratuvar değerleri; alanin aminotransferaz (ALT): 46.05 U/L, aspartat aminotransferaz (AST): 62.42 U/L, gama-glutamil transpeptidaz (GGT): 78.41 U/L, alkalın fosfataz (ALP): 82.97 U/L, total bilirubin: 0.88 mg/dL, direk bilirubin: 0.27 mg/dL, CK: 304.2 U/L, laktat dehidrojenaz (LDH): 600.5 U/L, C-reaktif protein (CRP): 131.02 mg/L, ferritin: 949.56 µg/L, prokalsitonin: 4.22 µg/L, lökosit: 11505/µl, nötrofil: 10258/µl, lenfosit: 720/µl, PT: 59.69 sn, INR: 1.04, aktif kısmi tromboplastin süresi (aPTT): 27.12 sn, fibrinojen: 559.85 mg/dL, D-dimer: 14.04 mg/L, kreatinin: 1.19 mg/dL, albümin: 30.65 g/L'dir (Tablo 7).

Tablo 7. Laboratuvar verileri

Laboratuvar	Ortalama	Minimum	Maksimum	Normal aralık
ALT (U/L)	46.05	3	496	0-45
AST (U/L)	62.42	13	352	0-35
GGT (U/L)	78.41	9	565	0-55
ALP (U/L)	82.97	18	402	30-120
Total bilirubin (mg/dL)	0.88	0.07	36	0.3-1.2
Direk bilirubin (mg/dL)	0.27	0.04	9.75	0-0.2
CK (U/L)	304.2	16	11045	20-200
LDH (U/L)	600.5	71	2746	<248
CRP (mg/L)	131.02	1	422	<5
Ferritin (µg/L)	949.56	17	13865	23.9-336.2
Prokalsitonin (µg/L)	4.22	0	154	<0.5
Lökosit (µl)	11505	130	39350	3710-10190
Nötrofil (µl)	10258	50	37140	1910-7080
Lenfosit (µl)	720	20	7580	1200-3600
PT (sn)	59.69	9	10780	10-15
INR	1.04	1	22	0.85-1.15
aPTT (sn)	27.12	1	478	22-35
Fibrinojen (mg/dL)	559.85	28	1335	180-350
D-dimer (mg/L)	14.04	0	1064	0-0.55
Kreatinin (mg/dL)	1.19	0.31	7.99	0.67-1.17
Albümin (g/L)	30.65	20.2	38.7	35-52

Hastalar ölenler ve sağ kalanlar olarak iki gruba ayrıldı ve gruplar arasındaki karaciğer enzim değerlerinin ortalamaları, minimum ve maksimum değerleri hesaplandı. Mortalite olan grupta; ilk gün ALT ortalaması 80.13±155.3 U/L, AST ortalaması 94.5±169.0 U/L, total bilirubin ortalaması 0.78±0.7 mg/dL, GGT ortalaması 76.06±81.3 U/L,

ALP ortalaması 83.71±47.3 U/L'dir. Ölen hastaların medyan günü olan 9. günde bakılan; ALT ortalaması 86.05±199.4 U/L, AST ortalaması 84.43±203.0 U/L olarak bulundu. Mortalite olmayan grupta; ilk gün ALT ortalaması 73.07±111.6 U/L, AST ortalaması 66.62±46.6 U/L, total bilirubin ortalaması 1.00±2.0 mg/dL, GGT ortalaması 93.49±99.3 U/L, ALP ortalaması 82.29±47.3 U/L'dir. Yaşayan hastaların 9. günde bakılan; ALT ortalaması 72.97±78.6 U/L, AST ortalaması 42.26±26.2 U/L'dir. Yoğun bakım yatışında ALT değeri yüksek olan hastalar mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlıydı (p< 0.05). AST değerinin 9. Günde yüksek olması mortalite açısından anlamlı bulundu (p< 0.05). Tablo 8'de bulgular özetlenmiştir.

Tablo 8. Mortaliteye göre karaciğer enzim değerleri ortalamaları

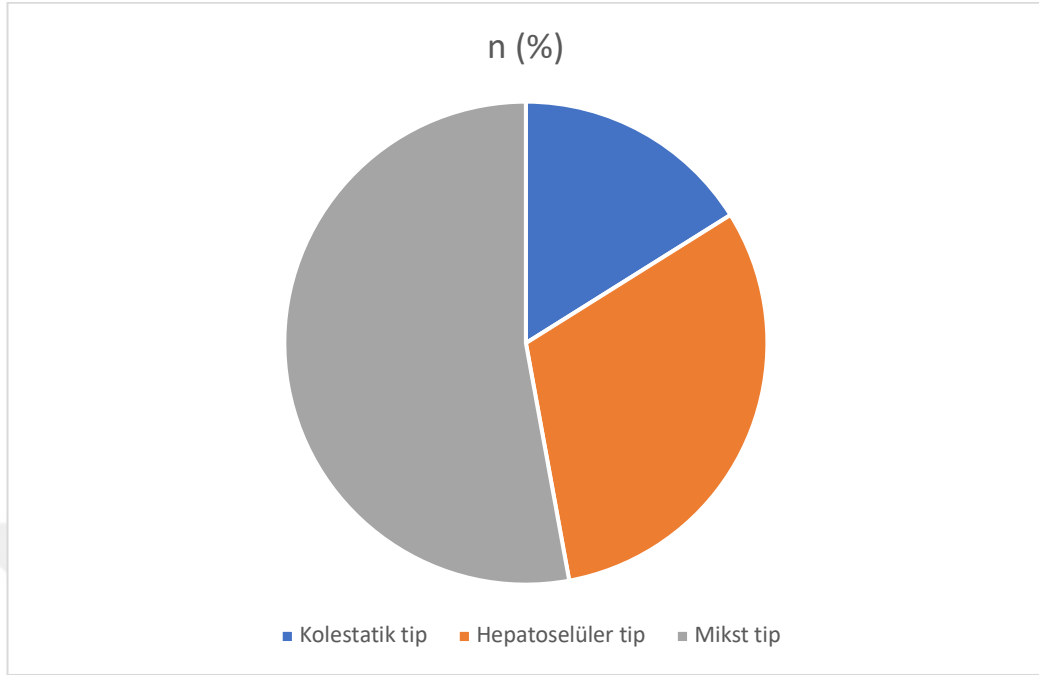
	Mortalite Var	Mortalite Yok	
	Ort±Ss (Min-Maks)	Ort±Ss (Min-Maks)	p değeri
ALT Başlangıç	80.13±155.3 (4-1170)	73.07±111.6 (6-912)	0.033*
AST Başlangıç	94.5±169.0 (17-1480)	66.62±46.6 (16-349)	0.519
ALT 9.Gün	86.05±199.4 (4-2172)	72.97±78.6 (9-575)	0.185
AST 9.Gün	84.43±203.0 (14-1989)	42.26±26.2 (10-150)	0.003*
Total Bilirubin	0.78±0.7 (0.12-5.85)	1.00±2.0 (0.17-16.01)	0.749
GGT	76.06±81.3 (1-543)	93.49±99.3 (9-565)	0.382
ALP	83.71±53.5 (28-399)	82.29± 47.3 (18-317)	0.363

*p< 0.05

Yatışın ilk günü ALT seviyesi normalin üst sınırından 1.5 katı yüksek olan 87 hasta, altında olan 347 hasta vardı. Karaciğer fonksiyon bozukluğu saptanan hastalardan 32 (%36.8) kişi ölmüş, karaciğer fonksiyon bozukluğu olmayan hastalardan 162 (%46.6) kişi ölmüştü.

R oranı kullanılarak karaciğer fonksiyon bozukluğu saptanan hastalar -R oranı şu formüle göre hesaplandı; R= (ALT değeri/ALT NÜS)/(ALP değeri/ALP NÜS)- üç gruba ayrıldı: sırasıyla kolestatik (R oranı<2), hepatoselüler (R oranı >5) ve mikst tip (R oranı 2-5). Hastaların dağılımı; kolestatik tip %16 (n= 14), hepatoselüler tip %31 (n= 27), mikst tip %53 (n= 46) şeklindeydi (Grafik 2).

Grafik 2. Karaciğer fonksiyon bozukluğu tipi



Yatışta karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastaların karaciğer fonksiyon bozukluğu tiplerine göre mortalite oranları Tablo 9’de özetlenmiştir.

Tablo 9. Karaciğer fonksiyon bozukluğu tipine göre mortalite oranları

	Ölüm var	Ölüm yok	Toplam
Karaciğer Fonksiyon Bozukluğu Tipi	n (%)	n (%)	n (%)
Kolestatik	7 (50)	7 (50)	14 (16)
Mikst	15 (32.6)	31 (67.4)	46 (53)
Hepatoselüler	10 (37)	17 (63)	27 (31)
Toplam	32 (36.8)	55 (63.2)	87 (100)

Yoğun bakım yatışında hastalar serum ALT, AST, total bilirubin değerleri normalin üst sınırının 1.5 katından yüksek olanlar ve olmayanlar şeklinde iki gruba ayrıldı. Serum ALT, AST için ilk üç gün, total bilirubin için ise ilk gün değerlerinin mortalite üzerine etkisi araştırıldı. ALT normalin üst sınırın 1.5 kat altında olan ve ölen kişi sayısı 134, normalin üst sınırın 1.5 kat üzerinde olup ölen kişi sayısı 42 idi. ALT normalin üst sınırın 1.5 kat altında olan hastalarda sağ kalım oranı %36.1 iken normalin üst sınırın 1.5 kat üzerinde olanlarda sağ kalım oranı %46’dır. Bu ikisi arasında sağ kalım açısından istatistiksel olarak anlamlı

fark bulunamadı ($p > 0.05$). AST normalin üst sınırın 1.5 kat altında olan ve ölen kişi sayısı 85, normalin üst sınırın 1.5 kat üzerinde olup ölen kişi sayısı 91 idi. AST normalin üst sınırın 1.5 kat altında olan hastalarda sağ kalım oranı %36.1 iken normalin üst sınırın 1.5 kat üzerinde olanlarda sağ kalım oranı %39.4'dür. Gruplar arasında sağ kalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$). Total bilirubin değeri normalin üst sınırın 1.5 kat altında olan ve ölen kişi sayısı 168, normalin üst sınırın 1.5 kat üzerinde olup ölen kişi sayısı 6 idi. Total bilirubin değeri normalin üst sınırın 1.5 kat altında olan hastalarda sağ kalım oranı %39.4 iken normalin üst sınırın 1.5 kat üzerinde olanlarda sağ kalım oranı %49.3'dür. Bu ikisi arasında sağ kalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$). Bulgular Tablo 10'da özetlenmiştir.

Tablo 10. Karaciğer enzimlerinin mortalite üzerine etkisi

Mortalite var		Sansürlü veri	Sağ kalım olasılığı		%95 GA**	p değeri
n	n	Toplam	%			
ALT						0.185
<NÜS*1.5 Katı	134	8	142	36.1	0.307-0.415	
>NÜS 1.5 Katı	42	4	46	46	0.339-0.581	
AST						0.226
<NÜS 1.5 Katı	85	5	90	36.1	0.293-0.430	
>NÜS 1.5 Katı	91	7	98	39.4	0.312-0.477	
Total bilirubin						0.965
<NÜS 1.5 Katı	168	12	180	39.4	0.340-0.448	
>NÜS 1.5 Katı	6	0	6	49.3	0.309-0.677	

*NÜS (Normalin üst sınırı), **Güven aralığı

Hastalar çok değişkenli Cox regresyon analizi kullanılarak incelendi. Serum ALT, AST için ilk üç gün, total bilirubin, GGT, ALP, INR için ise ilk gün değerlerinin mortalite üzerine etkisi araştırıldı. Analize; INR, yaş, cinsiyet, yoğun bakım yatış süresi, AST, ALT, total bilirubin, GGT, ALP, başlangıç APACHE II, İMV, ARDS gelişimi gibi değişkenler dahil edildi. Yüksek ALT, AST, INR değerleri, yoğun bakım yatış süresinin uzaması, İMV ve başlangıç APACHE II yüksek olması mortalite açısından anlamlı bulundu ($p < 0.05$). Yaş, cinsiyet, total bilirubin, GGT, ALP, ARDS mortalite ile ilişkili değildi (Tablo 11).

ALT değeriindeki her bir birimlik artış ölüm riskini 1.002 kat artırdığı görüldü (HR (hazard ratio): 1.002, %95 GA (güven aralığı): 1.000-1.004, p= 0.036). AST değeriindeki her bir birimlik artış ölüm riskini 0.997 kat artırdığı görüldü (HR (hazard ratio): 0.995, %95 GA (güven aralığı): 0.994-0.999, p= 0.001). INR değeriindeki her bir birimlik artış ölüm riskini 2.488 kat artırdığı görüldü (HR (hazard ratio): 2.488, %95 GA (güven aralığı): 1.305-4.743, p= 0.006). Yoğun bakım yatış süresinin uzaması mortaliteyi 0.896 kat artırdığı (HR (hazard ratio): 0.896, %95 GA (güven aralığı): 0.873-0.919, p= 0.000), İMV mortaliteyi 3.444 kat artırdığı (HR (hazard ratio): 3.444, %95 GA (güven aralığı): 1.951-6.080, p= 0.000), başlangıç APACHE II yüksekliğinin mortaliteyi 1.034 kat artırdığı görüldü. (HR (hazard ratio): 1.034, %95 GA (güven aralığı): 1.012-1.057, p= 0.002).

Tablo 11. Cox regresyon analizi kullanılarak demografik özellikler, klinik bulgular, laboratuvar değerleri ve tedaviye bağlı değişkenlerin ölüm riski arasındaki ilişki

	HR	% 95 GA**	p değeri
ALT	1,002	(1.000-1.004)	0,036*
AST	0.995	(0.994-0.999)	0.001*
Total bilirubin	0.888	(0.697-1.131)	0.334
GGT	1.001	(0.998-1.003)	0.540
ALP	1.001	(0.998-1.005)	0.476
INR	2.488	(1.305-4.743)	0.006*
Yaş	0.995	(0.984-1.006)	0.384
Cinsiyet	0.127	(0.570-1.073)	0.127
APACHE II başlangıç	1.034	(1.012-1.057)	0.002*
İMV	3.444	(1.951-6.080)	0.000*
ARDS gelişimi	1.124	(0.765-1.651)	0.552
YBÜ yatış süresi	0.896	(0.873-0.919)	0.000*

*p< 0.05, **Güven aralığı

Yoğun bakım hastaları İMV'ye bağlı olanlar ve olmayanlar şeklinde gruplandırılıp ortalama karaciğer enzim değerlerine bakıldı. İMV bağlı olan ve olmayan hastaların sırayla ortalama ALT değeri 73.24 ± 7.7 U/L, 77.72 ± 7.9 U/L, ortalama AST değeri 88.08 ± 8.3 U/L, 75.27 ± 7.8 U/L, ortalama GGT değeri 77.24 ± 5.7 U/L, 79.46 ± 5.6 U/L, ortalama ALP değeri 83.71 ± 3.1 U/L, 82.22 ± 3.5 U/L, ortalama total bilirubin değeri 0.74 ± 0.0 mg/dL, 1.02 ± 0.1 mg/dL olarak saptandı. İMV'ye bağlı olan hastalardaki ortalama AST değerindeki yükseklik İMV'ye bağlı olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p= 0.015$) (Tablo 12).

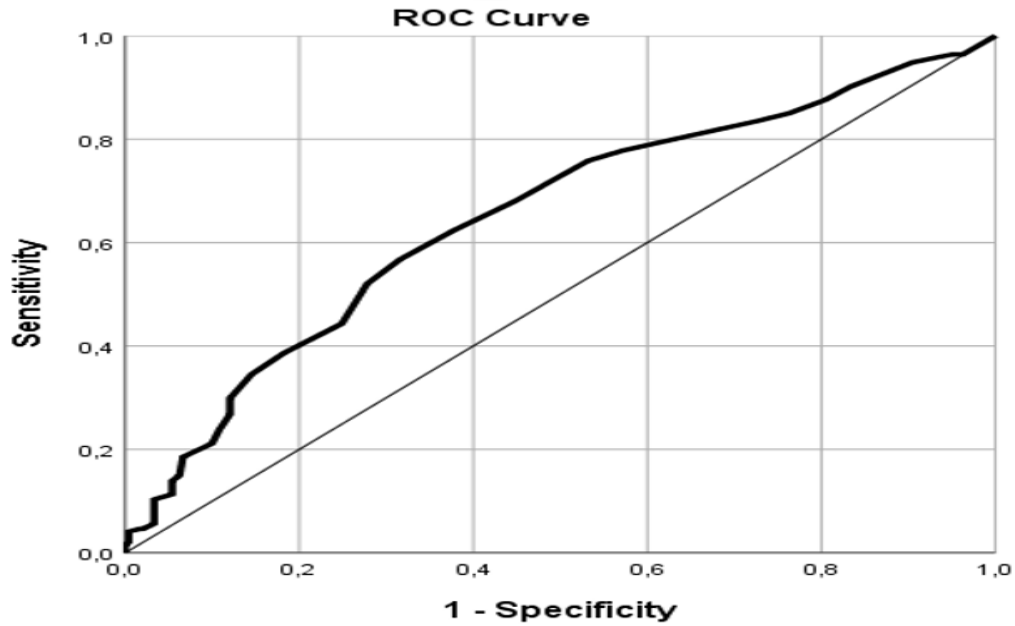
Tablo 12: İnvaziv mekanik ventilatör ve karaciğer enzim ilişkisi

	İMV Yok	İMV Var	
	Ort±Ss	Ort±Ss	p değeri
ALT	77.72 ± 7.9	73.24 ± 7.7	0.390
AST	75.27 ± 7.8	88.08 ± 8.3	0.015*
GGT	79.46 ± 5.6	77.24 ± 5.7	0.779
ALP	82.22 ± 3.5	83.71 ± 3.1	0.528
Total bilirubin	1.02 ± 0.1	0.74 ± 0.0	0.591

* $p < 0.05$

Roc analizi kullanılarak mortalite yönünden hastaların APACHE II kesme değeri 17.5 olarak hesaplandı. Bu kesme değeri için; duyarlılık %70.1; özgüllük %12; pozitif kestirim değeri %39.1; negatif kestirim değeri %33.3, eğri altında kalan alan 0.650 idi ve Roc eğrisi istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$) (Grafik 3).

Grafik 3. APACHE II'ye göre mortalite için Roc eğrisi



Roc analizindeki kesme değere göre hastalar kesme değerinin üstü ve altı olarak gruplandırıldı ve karaciğer enzim ortalama değerlerine bakıldı. APACHE II <17.5 olan hastalarda ortalama ALT: 74.02 ± 5.6 U/L, AST: 73.55 ± 5.3 U/L, GGT: 80.09 ± 4.7 U/L, ALP: 82.73 ± 2.7 U/L, total bilirubin: 0.91 ± 0.1 mg/dL şeklindeydi. APACHE II >17.5 olan hastalarda ortalama ALT: 82.29 ± 16.2 U/L, AST: 114.66 ± 18.9 U/L, GGT: 71.99 ± 7.4 U/L, ALP: 83.83 ± 3.9 U/L, total bilirubin: 0.75 ± 0.0 mg/dL idi. APACHE II kesme değerinin üstündeki hastalarda AST değeri, kesme değerinin altındaki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.019$) (Tablo 13).

Tablo 13: APACHE II ve karaciğer enzim ilişkisi

	APACHE II <17.5	APACHE II >17.5	
	Ort $\pm$ Ss	Ort $\pm$ Ss	p değeri
ALT	74.02 ± 5.6	82.29 ± 16.2	0.262
AST	73.55 ± 5.3	114.66 ± 18.9	0.019*
GGT	80.09 ± 4.7	71.99 ± 7.4	0.843
ALP	82.73 ± 2.7	83.83 ± 3.9	0.280
Total bilirubin	0.91 ± 0.1	0.75 ± 0.0	0.484

* $p < 0.05$

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

COVID 19'un en sık solunum patolojilerine neden olduğu bilinmekle beraber, gastrointestinal hastalık ve hepatoselüler hasar gibi solunum sistemi dışı patolojilere de yol açabilir (126). COVID-19 hastalığının seyri ve prognozu konusunda karaciğer enzimlerinin belirteç olabileceği ve yüksek karaciğer enzim parametrelerinin COVID-19 hastalığının şiddeti ile ilişkili olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (127).

Bu çalışma; 1 Mart 2020-15 Mart 2022 tarihleri arasında merkezimiz YBÜ'de yatan 435 COVID-19 hastasının, karaciğer enzim parametrelerini ilk başvuru anındaki durumu ve takiplerindeki değişimin mortalite ile ilişkisini ortaya koymuştur. Çalışmamızda COVID-19 tanımlı hastaların başvuru ve takiplerindeki anormal karaciğer enzim düzeylerinin mortaliteyi öngörebildiği gösterilmiştir. Ayrıca COVID-19 hastalığı ile YBÜ'de yatan hastaların demografik özelliklerini, yoğun bakım yatışı sırasında COVID-19 nedeniyle aldıkları tedavileri, laboratuvar bulgularını, YBÜ'de kalış sürelerini, hasta sonlanım noktaları da çalışmamızda sunulan veriler arasındadır.

Çalışma popülasyonumuzun demografik özellikleri incelendiğinde; hastaların çoğunluğunu erkekler (%57.5) oluşturmuştur. Hastaların yaş ortalaması 58.4'dür. Başlıca eşlik eden hastalıklar hipertansiyon (%49.2), obezite (%37.2) ve diyabet (%26.9)'tir (Tablo 2). Çalışmamızla uyumlu olarak; Graselli ve arkadaşlarının YBÜ'de yaptığı çalışmada hastaların medyan yaşı 63 (56 -70) ve en sık eşlik eden komorbidite %49 ile hipertansiyon olarak bulunmuştu (128). Yang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da; hastaların ortalama yaşı 59.7 ve %67'si erkek olarak saptanmıştı, bu bulgular çalışmamızla uyumluydu (129). Çalışmamızda diğer sık görülen komorbid hastalıklar olan obezite ve diyabet oranlarımız, Chabi ve ekibinin 358 kişilik çalışmasıyla; obezite (% 34.3), diyabet (%29.5) oranlarıyla benzer orandaydı (1). Çinli kohortlarda diyabet (<%10) ve obezite (medyan VKİ 22.6 kg/m² ile) bizim çalışmamıza göre daha düşük prevalansa sahipti (130).

Çalışmamızda hastaların YBÜ'de medyan yatış süresi 9 gündü. İtalya'da Graselli ve arkadaşlarının 1591 ybü hastasını kapsayan çalışmasında YBÜ'sinde medyan kalış süresi 9 (6-13) gündü ve çalışmamızla benzerdi (131). Yapılan diğer çalışmalarla yoğun bakım yatış medyan gün sayısı 11 ve 17 olup bizim bulgularımızla benzer saptandı (129,132).

Çalışmamızda hastaların YBÜ giriş APACHE II ortalaması 12.23 (0-43), SOFA ortalaması 4.49 (0-17) saptandı. Carbonell ve arkadaşlarının YBÜ'de yaptığı çalışmada

ortalama APACHE II skoru 14 (10-18) ve SOFA skoru 4 (3-7)'dü ve çalışmamızla uyumluydu (133).

Önceki çalışmalar ileri yaşın artan ölüm riskiyle ilişkili olduğunu göstermişti (134). Literatür taraması aynı zamanda erkek cinsiyetin de mortalitede artışla ilişkili olduğunu göstermişti (135,136). Bu çalışmada, muhtemelen örneklem sayısının düşük olması nedeniyle cinsiyet ve artan yaşın ölüm riski açısından anlamlı farkı saptanmadı.

Çalışmamızda tüm nedenlere bağlı ölüm oranı %42.3 bulundu. COVID-19 salgını karşısında, bir dizi üçüncü basamak hastane COVID-19 merkezleri halinde yeniden örgütlenmek zorunda kaldı. Çoğu zaman en ağır vakalar ve durumu kritik olan hastalar, ileri düzey bakım ve yoğun bakım hizmeti verebilecek yeterli deneyime ve donanımına sahip hastanemize sevk ediliyordu. Bu da çalışmamızdaki ölüm oranlarımızın ülke çapındaki veya dünya çapındaki COVID-19 ölüm oranından daha yüksek olmasını bu durum açıklayabilir (131,133,137).

Çalışmamızda hastaların yoğun bakım yatışının ilk gününde ortalama karaciğer enzim değerleri; ALT: 46.05 U/L, AST: 62.42 U/L, GGT: 78.41 U/L, ALP: 82.97 U/L olarak saptandı ve ülkemizde Medetalibeyoğlu ve arkadaşlarının yapmış olduğu benzer çalışmaya göre [AST (36.2±33.2 U/L), ALT (34.01±49.3 U/L), ALP (78.8±48.8 U/L) ve GGT (46.25±60.0 U/L)] ortalama değerlerimizin yüksek olduğu görüldü (137).

Bu çalışma, anormal karaciğer fonksiyon testleri paterninin kolestatik olmaktan ziyade ağırlıklı olarak mikst %53 (n= 46) veya hepatoselüler %31 (n= 27) olduğunu gösterdi, bu bulgu yapılan bir çalışmayla (138) uyumlu idi.

Bizim çalışmamızda; mikst tip karaciğer fonksiyon bozukluğu olan 46 kişiden 15 (%32.6) kişi ölmüş, hepatoselüler tipte karaciğer fonksiyon bozukluğu olan 27 kişiden 10 (%37) kişi ölmüş, kolestatik tipte karaciğer fonksiyon bozukluğu olan 14 kişiden 7 (%50)'si ölmüştü. Daha önceki bir çalışmada karaciğer enzimleri yüksek olan hastalarda R değerine göre prognoz değerlendirildiğinde kötü prognoz kolestatik tip grubunda %26.5; mikst tipte %36 ve hepatoselüler tipte %30 (p= 0.001) olduğunu göstermişti (137). Chu ve arkadaşlarının COVID-19 hastalarında çeşitli karaciğer hasarı paternlerini ve buna bağlı prognozu inceleyen çalışmasında, hastaların %51.2'sinde hepatik hasar görülmüş ve kolestatik paternde mortalite %28.2 ile en yüksek iken onu %25.0 ile hepatoselüler patern, %22.3 ile mikst patern takip etmişti (139). Bu çalışmalar, mortalite oranları açısından çalışmamızla örtüşmekteydi.

Çalışmamız, yoğun bakım yatışındaki ALT değerinin ölen hastalarda sağ kalan hastalara göre anlamlı derecede yüksek olduğunu gösterdi ($p= 0.033$). Hastaların takibinde YBÜ medyan yatış günü olan 9. günde bakılan ALT yüksekliği mortalite ile ilişkili görülmedi ($p> 0.05$). Çalışmamızda yoğun bakım yatışında AST değeri, ölen hastalarda sağ kalan hastalar arasında anlamlı bir saptanmamasına karşın 9. gün bakılan AST yüksekliği mortalite ile ilişkili görüldü ($p= 0.003$). Yoğun bakım yatışında GGT, ALP ve total bilirubin değerleri, ölen hastalarda sağ kalan hastalara kıyaslandığında anlamlı farklılık görülmedi ($p> 0.05$).

Çalışmamızın bulgularıyla uyumlu olarak; Zhou ve arkadaşlarının 191 COVID-19 hastası ile yaptığı çalışmada, ALT düzeylerinin hayatta kalmayanlarda hayatta kalanlara göre daha yüksek olduğu ve medyan ALT düzeyinin sırasıyla 40.0 U/L (24.0-51.0) ve 27.0 U/L (15.0-40.0) olduğu bulunmuştu ($p= 0.005$). Ayrıca, tek değişkenli analiz, yüksek ALT seviyelerinin ölümle ilişkili olduğunu göstermişti (134).

Ülkemizde Medetalibeyoğlu ve arkadaşlarının çalışmasında mortalite oranları; yüksek aminotransferaz grubunda %13.7, normal aminotransferaz grubuna %4.7 bulunmuştu ($p= 0.001$) (137). Zhang ve arkadaşlarının şiddetli COVID-19 hastalarında ortalama ALT, AST veya total bilirubin düzeyinin hafif hastalara göre daha yüksek olduğunu bildirmişti (37.87 ± 32.17 vs 21.22 ± 12.67 ; 38.87 ± 22.55 vs 24.39 ± 9.79 ; 14.12 ± 6.37 vs 10.27 ± 4.26) (140). Jiang ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli çalışmada; COVID-19'lu kritik hastalarda total bilirubinden ziyade ALT ve AST'nin en yüksek göstergeler olduğunu gösterdi (141). Farias ve arkadaşlarının çalışması da; başlangıçtaki AST ve/veya ALT anormallikleri yoğun bakım ünitesine yatış ihtiyacı, mortalite gibi çeşitli olumsuz sonuçlarla anlamlı düzeyde ilişkili bulunmuş (142). Çalışmamızın sonuçları bu çalışmalarla paralellik göstermektedir.

Chen ve arkadaşlarının çalışmasında, ALT, AST, total bilirubin, ALP, GGT konsantrasyonları, ölen hastalarda iyileşen hastalara göre belirgin şekilde daha yüksek saptanmıştı (143). Bu çalışma verilerimizi kısmen desteklemekle beraber bizim çalışmamızda ölenler ve sağ kalanlar arasında GGT, ALP ve total bilirubin değerlerinde anlamlı bir farklılık saptanmamasına karşın ALT, AST açısından anlamlı fark saptanmıştı.

Wang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ölen hastalarda NÜS'nin 1-2 katı veya NÜS'nin 2 katından büyük olan total bilirubin seviyeleri [$7/82$ (%8.5) ve $7/82$ (%8.5)] taburcu edilen hastalardan belirgin şekilde daha yüksek [$24/532$ (%4.5) ve $1/532$ (%0.2)]

bulunmuş, ALT seviyeleri iki grup arasında anlamlı bir fark göstermemişti (144). Bu çalışma bizim çalışmamızla tam tersi sonuçları göstermektedir.

Leal ve arkadaşlarının çalışmasında; hastaların %65.2'sinde AST ve %62.7'sinde ALT yüksek saptanmış ancak bu hastalarda daha ciddi bir hastalık ortaya çıkmamıştı (yüksek AST $p= 0.062$; yüksek ALT $p= 0.276$) (145). Shehab ve arkadaşlarının 158 çalışmayla yürüttüğü meta-analiz çalışmasında; yüksek karaciğer enzimleri olan hastaların ölme ihtimali, ölmeyenlere kıyasla daha yüksek bulunmamıştı (OR: 1.01 (%95 GA: 0.46-2.25) (146). Bu çalışmaların sonuçları da çalışmamızla çelişmektedir.

Çok değişkenli regresyon analizinde; hastaların başlangıç ALT, AST, INR değerlerinde yükseklik mortalite açısından anlamlı bulundu. Bu analizde ayrıca APACHE II yüksekliği, İMV ve uzun yoğun bakım yatışının da mortaliteyi anlamlı derece artırdığı görüldü.

Çalışmamız, başlangıç APACHE II skorunun mortaliteyi artırdığını (HR: 1.034, %95 GA: 1.012-1.057, $p= 0.002$) gösterdi. Aynı zamanda hastalardaki APACHE II skor yüksekliğinin karaciğer enzim yüksekliğine etkili olmadığı görüldü ($p>0.05$). Benzer şekilde İMV'de mortaliteyi artırdı (HR: 3.444, %95 GA: 1.951-6.080, $p= 0.000$) fakat karaciğer enzim değer yüksekliğine etkili değildi ($p>0.05$).

Çalışmamızda ALT değerindeki artışın ölüm riskini arttırdığını bulduk (HR: 1.002, %95 GA: 1.000-1.004, $p= 0.036$). Kulkarni ve arkadaşlarının yaptığı 107 makalelik sistematik incelemede; karaciğer enzimleri yüksek olan COVID-19 hastalarında mortalite (OR: 3.46, %95 GA: 2.42-4.95, $p< 0.001$) ve ciddi hastalık (OR:2.87, %95 GA: 2.29-3.6, $p< 0.001$) riski, karaciğer enzimleri yüksek olmayan hastalara göre daha yüksekti (147). Bu çalışma çalışmamızı destekler niteliktedir.

Lei ve arkadaşlarının çalışmamızdaki gibi çok değişkenli Cox regresyon analizini kullanarak yaptığı çalışmada; AST'si normal aralıkta olan hastalarla, AST'si 40 U/L ile 120 U/L arasında olan hastalar karşılaştırıldığında tüm nedenlere bağlı ölüm riski anlamlı şekilde 4.81 kat (%95 GA: 3.38-6.86; $p< 0.001$) arttığını ve yaş, cinsiyet ve komorbiditelere göre düzeltme yapıldıktan sonra AST'si 120 U/L'nin üzerinde olan hastalarda 14.87 kat (%95 GA: 9.64-22.93, $p< 0.001$) arttığını bulmuştu. Tüm nedenlere bağlı ölümler için yüksek AST, en yüksek ölüm riskiyle ilişkilendirilmişti (10). Çin'de yine çok değişkenli Cox regresyon analiziyle yapılan farklı bir çalışmada hastanede yatış sırasında anormal AST düzeyleri olan hastaların, normal düzeyde olan hastalara kıyasla daha yüksek ölüm riskine sahip olduğunu

göstermişti (HR: 1.39, %95 GA: 1.04-1.86, $p= 0.027$) (148). Bizim çalışmamızda da, AST değerindeki artış ölüm riskini artırdığı görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (HR: 0.995, %95 GA: 0.994-0.999, $p= 0.001$). Bahsedilen çalışmalar çalışmamızın bulgularıyla örtüşmekteydi.

Çalışmamızda; INR değerindeki artışın ölüm riskini 2.488 kat artırdığı görüldü (HR: 2.488, %95 GA: 1.305-4.743, $p= 0.006$). Zinellu ve arkadaşlarının 38 çalışmanın dahil edildiği meta-analiz çalışmasında; INR, ciddi hastalığı olan veya ölen hastalarda, hafif hastalığı veya sağ kalan hastalara göre önemli ölçüde uzamıştı (SMD: 0.60, %95 GA: 0.42-0.7, $p< 0.001$) (149). Bu meta-analiz sonucu çalışmamızı desteklemektedir.

Çalışmamız karaciğer enzim yüksekliğinin mortaliteyi İMV ve başlangıç APACHE II skor yüksekliğinden bağımsız olarak artırdığını ortaya koydu. Bu bilgi SARS-CoV-2 enfeksiyonunun doğrudan hepatosit sitopatisine neden olabileceğini ve COVID-19 hastalarında karaciğer fonksiyonlarını bozabileceğini düşündürdü.

Nardo ve arkadaşlarının yaptığı derleme çalışmasında da; SARS-CoV-2'nin aktif viral replikasyonundan kaynaklanan doğrudan sitotoksitenin karaciğer hasarına yol açabildiği görülmüştü (150). Wang ve arkadaşları; 156 COVID-19 hastasının anormal ve normal karaciğer enzim grupları arasındaki klinik özellikleri karşılaştırmış ve biyopsi yapılan karaciğer dokuları üzerindeki histolojik, ultrastrüktürel ve immünohistokimyasal incelemeler yoluyla, karaciğer hücrelerinin doğrudan SARS-CoV-2 enfeksiyonunun, COVID-19 hastalarında karaciğer yetmezliğine önemli ölçüde katkıda bulunduğunu bulmuştu (151). Garrido ve arkadaşlarının yaptığı incelemede karaciğer hasarının; virüsün doğrudan patojenik etkisinden, sistemik inflamasyondan veya bu hasta alt grubunda yaygın olarak kullanılan ilaçların toksisitesinden kaynaklanabileceğini gösterilmişti (152). Bu çalışma KCFT yüksekliğinin mortalite ile ilişkisinin, hepatotoksisite veya virüsün direk etkisi ile olabileceği düşündürmektedir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışma, küçük örneklem büyüklüğü, bazı değişkenler için eksik veriler olması nedeniyle sınırlıdır. Ayrıca çalışmanın çok uzmanlaşmış bir üçüncü basamak hastanede yapılmış olması sonuçların genellenebilirliğini sınırlamaktadır.

Sonuç ve Öneriler

Sonuç olarak bu çalışma, üçüncü basamak hastanede yatan ciddi COVID-19 hastalarının karaciğer enzim yüksekliğinin mortalite üzerine etkisini değerlendiren bir çalışmaydı. Her ne kadar COVID-19 salgını sona ermiş olsa da, virüsün ciddiyeti ve mortalitesine ilişkin laboratuvar belirleyicilerini anlamak hâlâ hayati önem taşıyor ve bu belirleyicileri incelemek uzun vadeli etkilere sahip olabilir. Bu veriler, sağlık sistemlerinin kaynakları daha etkili bir şekilde yönetmesine ve yüksek riskli bireyleri belirleyip hedefleyerek zamanında ve uygun bakım sunmasına yardımcı olabilir.

Çalışmamızda, YBÜ’de yatan COVID-19 hastalarında ölüm oranı %42.3 olarak bulundu. Hastalarımızda başvuruda ALT, AST, INR değer yüksekliğinin, APACHE II skor yüksekliği, İMV kullanımının ve YBÜ yatış süresinin uzamasının mortalite üzerine etkili olduğunu bulduk.

Verilerimiz SARS-CoV-2'nin COVID-19 ile ilişkili karaciğer yetmezliğinde doğrudan rolünü olabileceğini düşündürmektedir. SARS-CoV-2'nin karaciğeri enfekte edebildiğine ve karaciğer fonksiyon bozukluğunda önemli bir faktör olduğuna inanıyoruz, ancak ilaç toksisitesi veya karaciğerde komplikasyonla ilişkili hasarlar gibi diğer faktörleri de tamamen dışlayamadık. SARS enfeksiyonlarında hepatik hasarın mekanizması muhtemelen çok faktörlüdür ve daha fazla prospektif ve uygun şekilde tasarlanmış çalışmalar gerektirmektedir.

Bulgularımız, sağlık hizmeti sağlayıcılarının yüksek ölüm riskiyle ilişkili risk faktörlerini tahmin etmelerine yardımcı olacaktır. Bulgularımızı desteklemek için geniş grupları içeren daha ileri araştırmalar yapılmalıdır.

6. KAYNAKLAR

1. Chaibi S, Boussier J, Hajj W El, Abitbol Y, Taieb S, Horaist C, vd. Liver function test abnormalities are associated with a poorer prognosis in Covid-19 patients: Results of a French cohort. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 01 September 2021; 45(5).
2. DSÖ Coronavirüs (COVID-19) Kontrol Paneli | Aşılama Verilerini İçeren DSÖ Coronavirüs (COVID-19) Kontrol Paneli [Internet]. [13 Ekim 2023 tarihinde erişildi]. Erişim adresi: <https://covid19.who.int/>
3. Przekop D, Gruszevska E, Chrostek L. Liver function in COVID-19 infection. *World J Hepatol*. 12 December 2021; 13(12): 1909.
4. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, vd. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 17 March 2020; 323(11): 1061-9.
5. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, vd. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 15 February 2020; 395(10223): 507-13.
6. Chai X, Hu L, Zhang Y, Han W, Lu Z, Ke A, vd. Specific ACE2 Expression in Cholangiocytes May Cause Liver Damage After 2019-nCoV Infection. 04 February 2020; 2020.02.03.931766.
7. Zhou P, Yang X Lou, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, vd. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 12 March 2020; 579(7798): 270.
8. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, vd. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 01 April 2020; 8(4): 420.
9. Fan Z, Chen L, Li J, Cheng X, Yang J, Tian C, vd. Clinical Features of COVID-19-Related Liver Functional Abnormality. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 01 June 2020; 18(7): 1561.
10. Lei F, Liu YM, Zhou F, Qin JJ, Zhang P, Zhu L, vd. Longitudinal Association Between Markers of Liver Injury and Mortality in COVID-19 in China. *Hepatology*. 2020; 72(2).
11. Hui DS, I Azhar E, Madani TA, Ntoumi F, Kock R, Dar O, vd. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health- The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *Int J Infect Dis*. 01 February 2020; 91: 264-6.
12. Team TNCPERE. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19)-China, 2020. *China CDC Wkly*. 02 Feb. 2020; 2(8): 113.
13. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, vd. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine*. 20 February 2020; 382(8): 727-33.
14. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus Infections-More Than Just the Common Cold. *C. 323, JAMA- Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2020. p. 707-8.

15. Kamps B. S., Hoffmann C., COVID Reference [electronic resource] / 2020.3, Attilio Baghino, BilimScience Magazine: Steinhäuser Verlag; 17 May 2020.
16. Parasher A. COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. *Postgrad Med J.* 01 May 2021; 97(1147): 312.
17. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 01 March 2019; 17(3): 181.
18. McIntosh K, Dees JH, Becker WB, Kapikian AZ, Chanock RM. Recovery in tracheal organ cultures of novel viruses from patients with respiratory disease. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1967; 57(4): 933.
19. Vellas C, Delobel P, De Souto Barreto P, Izopet J. COVID-19, Virology and Geroscience: A Perspective. *J Nutr Health Aging.* 01 July 2020; 24(7): 685.
20. Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J Adv Res.* 01 July 2020; 24: 91.
21. Xia S, Liu M, Wang C, Xu W, Lan Q, Feng S, vd. Inhibition of SARS-CoV-2 (previously 2019-nCoV) infection by a highly potent pan-coronavirus fusion inhibitor targeting its spike protein that harbors a high capacity to mediate membrane fusion. *Cell Res.* 01 April 2020; 30(4): 343.
22. Cheng VCC, Lau SKP, Woo PCY, Kwok YY. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus as an Agent of Emerging and Reemerging Infection. *Clin Microbiol Rev.* October 2007; 20(4): 660.
23. Li F. Receptor Recognition Mechanisms of Coronaviruses: a Decade of Structural Studies. *J Virol.* 02 February 2015; 89(4): 1954.
24. T.C. Sağlık Bakanlığı. COVID-19 Rehberi. Genel Bilgiler, Epidemiyoloji ve Tanı. 2020. 01 Kasım 2023 tarihinde erişim sağlandı.
25. Wu A, Peng Y, Huang B, Ding X, Wang X, Niu P, vd. Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) Originating in China. *Cell Host Microbe.* 03 March 2020; 27(3): 325.
26. Enjuanes L, Smerdou C, Castilla J, Anton IM, Torres JM, Sola I, vd. Development of protection against coronavirus induced diseases. A review. *Adv Exp Med Biol.* 1995; 380: 197-211.
27. Masters PS, Kuo L, Ye R, Hurst KR, Koetzner CA, Hsue B. Genetic and molecular biological analysis of protein-protein interactions in coronavirus assembly. *Adv Exp Med Biol.* 2006; 58: 163-73.
28. Lane TE, Buchmeier MJ. Murine coronavirus ‘if infection: a paradigm for virus-induced demyelinating disease’. *Trends Mikrobiol.* 1997; 5(1): 9–14.
29. Luytjes W, Bredenbeek PJ, Noten AFH, Horzinek MC, Spaan WJM. Sequence of mouse hepatitis virus A59 mRNA 2: indications for RNA recombination between coronaviruses and influenza C virus. *Virology.* 1988; 166(2): 415-22.
30. Kirtipal N, Bharadwaj S, Kang SG. From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses. *Infection, Genetics and Evolution.* 01 November 2020; 85: 104502.

31. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal.* 01 April 2020; 10(2): 102.
32. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin Immunol.* 01 June 2020; 215: 108427.
33. Du L, He Y, Zhou Y, Liu S, Zheng BJ, Jiang S. The spike protein of SARS-CoV- a target for vaccine and therapeutic development. *Nat Rev Microbiol.* 2009; 7(3): 226.
34. Li F. Structure, Function, and Evolution of Coronavirus Spike Proteins. *Annu Rev Virol.* 09 September 2016; 3(1): 237.
35. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, vd. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 04 April 2020; 181(2): 271.
36. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *J Virol.* 17 March 2020; 94(7): 127-47.
37. Pustake M, Giri P, Ganiyani MA, Mumtaz K, Deshmukh K, Saju M, vd. Drawing Parallels between SARS, MERS, and COVID-19: A Comparative Overview of Epidemiology, Pathogenesis, and Pathological Features. *Indian J Community Med.* 2023; 48(4): 518.
38. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell.* 04 April 2020; 181(2): 281.
39. Hwang SS, Lim J, Yu Z, Kong P, Sefik E, Xu H, vd. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science.* 03 March 2020; 367(6483): 1260.
40. Mohanty SK, Satapathy A, Naidu MM, Mukhopadhyay S, Sharma S, Barton LM, vd. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease 19 (COVID-19)- anatomic pathology perspective on current knowledge. *Diagn Pathol.* 14 August 2020; 15(1).
41. Anka AU, Tahir MI, Abubakar SD, Alsabbagh M, Zian Z, Hamedifar H, vd. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): An overview of the immunopathology, serological diagnosis and management. *Scand J Immunol.* 01 April 2021; 93(4): 93.
42. Harrison AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends Immunol.* 01 December 2020; 41(12): 1100.
43. Naqvi AAT, Fatima K, Mohammad T, Fatima U, Singh IK, Singh A, vd. Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 10 October 2020; 1866(10): 165878.
44. Bai Y, Yao L, Wei T, Tian F, Jin DY, Chen L, vd. Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19. *JAMA.* 14 April 2020; 323(14): 1406-7.
45. Oran DP, Topol EJ. The Proportion of SARS-CoV-2 Infections That Are Asymptomatic: A Systematic Review. *Ann Intern Med.* 01 May 2021; 174(5): 655-62.

46. Ma Q, Liu J, Liu Q, Kang L, Liu R, Jing W, vd. Global Percentage of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infections Among the Tested Population and Individuals With Confirmed COVID-19 Diagnosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2021; 4(12): 2137257.
47. <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-clinical-features>. COVID-19: Clinical Features, 2023.
48. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, vd. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 03 March 2020; 382(13): 1199.
49. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html>. Symptoms of COVID-19, Updated Oct. 26, 2022.
50. Menni C, Valdes AM, Polidori L, Antonelli M, Penamakuri S, Nogal A, vd. Symptom prevalence, duration, and risk of hospital admission in individuals infected with SARS-CoV-2 during periods of omicron and delta variant dominance: a prospective observational study from the ZOE COVID Study. *Lancet*. 04 April 2022; 399(10335): 1618.
51. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, vd. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 15 February 2020; 395(10223): 497.
52. Sun P, Qie S, Liu Z, Ren J, Li K, Xi J. Clinical characteristics of hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection: A single arm meta-analysis. *J Med Virol*. 01 June 2020; 92(6): 612.
53. Caliendo A, Hanson K. Editor, Martin S Hirsch. September 01, 2022. <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-diagnosis>. COVID-19: Diagnosis. Accessed November 03, 2023.
54. <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-diagnosis>. COVID-19: Diagnosis. Accessed November 02, 2023
55. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/guidelines-clinical-specimens.html>. Interim Guidelines for Clinical Specimens for COVID-19. Accessed November 03, 2023.
56. <https://www.cdc.gov>. Accessed November 03, 2023
57. Mina MJ, Andersen KG. COVID-19 testing: One size does not fit all. *Science* (1979). 08 January 2021; 371(6525): 126-7.
58. Hanson KE, Caliendo AM, Arias CA, Englund JA, Hayden MK, Lee MJ, vd. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Diagnosis of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Serologic Testing. *Clinical Infectious Diseases*. 12 September 2020.
59. Dolin R. *Coronavirus: Novel Coronavirus (COVID-19) Infection*. Elsevier. May 5, 2020. Accessed November 24, 2023.
60. Morris AC, Tong A. Chapter 10 - Novel treatments and trials in COVID-19. *COVID-19 Pandemic*. 2022; 109-20.
61. T.C. Sağlık Bakanlığı. COVID-19 Rehberi. Erişkin Hasta Tedavisi. 2020. 24 Kasım 2023 tarihinde erişim sağlandı.

62. <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/management-of-drug-interactions-with-nirmatrelvirritonavir-paxlovid>. Management of Drug Interactions With Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid®): Resource for Clinicians. Accessed December 04, 2023.
63. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov>. COVID-19 Treatment Guidelines. Accessed December 04, 2023.
64. <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-management-of-adults-with-acute-illness-in-the-outpatient-Nirmatrelvir>. COVID-19: Management of adults with acute illness in the outpatient setting. Accessed December 04, 2023.
65. <https://www.merck.com/eua/molnupiravir-hcp-fact-sheet.pdf>. Fact Sheet for Healthcare Providers: Emergency Use Authorization for Lagevrio™ (Molnupiravir) Capsules. October 2023.
66. Majumder J, Minko T. Recent Developments on Therapeutic and Diagnostic Approaches for COVID-19. AAPS J. 01 January 2021; 23(1).
67. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antivirals-including-antibody-products/remdesivir>. Remdesivir | COVID-19 Treatment Guidelines. Accessed November 24, 2023
68. <https://www.clinicalkey.com/drug-monograph/6-s2.0-5210>. ClinicalKey. Accessed December 04, 2023.
69. <https://www.clinicalkey.com>. Coronavirus: Novel Coronavirus (COVID-19) Infection. updates December 04, 2023.
70. Group RC, Ustianowski A, Felton T, Dark P. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. New England Journal Of Medicine. 17 July 2020; 384(8): 693-704.
71. <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management>. IDSA Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. Accessed December 04, 2023.
72. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet. 28 March 2020; 395(10229): 1033-4.
73. <https://www.uptodate.com/contents/tocilizumab-including-biosimilars-drug-information-tosilizumab>. Accessed December 04, 2023
74. www.fda.gov/medwatch. Highlights of Prescribing Information. Accessed December 04, 2023
75. T.C. Sağlık Bakanlığı. COVID-19 Rehberi. Antisitokin-Antiinflamatuvar Tedaviler, Koagülopati Yönetimi. 2020. 01 Aralık 2023 tarihinde erişim sağlandı.
76. <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-management-in-hospitalized-adults>. Accessed December 04, 2023
77. <https://www.uptodate.com/contents/anakinra-drug-information>. Anakinra: Drug information. Accessed December 04, 2023
78. Group A 3/TICO LCS. A Neutralizing Monoclonal Antibody for Hospitalized Patients with Covid-19. N Engl J Med. 11 March 2021; 384(10): 905-14.

79. Li L, Zhang W, Hu Y, Tong X, Zheng S, Yang J, vd. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 04 August 2020; 324(5): 460-70.
80. Clark E, Guilpain P, Filip IL, Pansu N, Le Bihan C, Cartron G, vd. Convalescent plasma for persisting COVID-19 following therapeutic lymphocyte depletion: a report of rapid recovery. *Br J Haematol*. 01 August 2020; 190(3): e154-6.
81. Simmons F, Pustavoitau A, Merritt WT. Diseases of the Liver and Biliary Tract. *Flor Stoelting's Anesthesia and Co-Existing Disease*, 16, 333-346.
82. Podolsky Daniel K, Camilleri Michael, Fitz J. Gregory, Kalloo Anthony N, Shanahan Fergus, Wang Timothy C. Yamada's Textbook of Gastroenterology. Sixth Edition. Kanel Gary C, editor. C. 1. 2016. p.147-160.
83. Abdel-Misih SRZ, Bloomston M. Liver Anatomy. *Surg Clin North Am*. 2010; 90(4): 643.
84. Masia R, Misdraji J. Embryology, Anatomy, Histology, and Developmental Anomalies of the Liver. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*, 71, 1129-1134.e1
85. Botero AC, Strasberg SM. Division of the left hemiliver in man- Segments, sectors, or sections. *Liver Transplantation and Surgery*. 1998; 4(3): 226-31.
86. Crawford JM, Burt AD. Anatomy, pathophysiology and basic mechanisms of disease. *MacSween's Pathology of the Liver: Expert Consult: Online and Print*. 01 January 2012; 1-77.
87. Sutherland F, Harris J. Claude Couinaud: A Passion for the Liver. *Archives of Surgery*. 01 November 2002; 137(11): 1305-10.
88. <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-hepatic-resection>. Update 06 November 2023.
89. Trefts E, Gannon M, Wasserman DH. The liver. *Current Biology* 27, R1141–R1155, November 6, 2017
90. Trefts E, Gannon M, Wasserman DH. The liver. *Curr Biol*. 11 November 2017; 27(21): R1147.
91. Gordillo M, Evans T, Gouon-Evans V. Orchestrating liver development. *Development*. 06 June 2015; 142(12): 2094.
92. Qin L, Crawford JM. Anatomy and Cellular Functions of the Liver. *Zakim and Boyer's Hepatology: A Textbook of Liver Disease*. 01 January 2018; 2-19.e4.
93. Friedman SL. Hepatic Stellate Cells: Protean, Multifunctional, and Enigmatic Cells of the Liver. *Physiol Rev*. January 2008; 88(1): 125.
94. McCommis KS, Finck BN. The Hepatic Mitochondrial Pyruvate Carrier as a Regulator of Systemic Metabolism and a Therapeutic Target for Treating Metabolic Disease. *Biomolecules* 2023, Vol 13, Page 261. 31 January 2023;13(2): 261.
95. Friedman SL. Molecular Regulation of Hepatic Fibrosis, an Integrated Cellular Response to Tissue Injury. *J Biol. Chem*. 2000 Jan 28; 275(4): 2247-50.
96. Lamers WH, Hilberts A, Furt E, Smith J, Jonges GN, Moorman AFM, vd. Hepatic Enzymic Zonation: A Reevaluation of the Concept of the Liver Acinus. 1989; 10(1): 72-6.

97. Pratt DS. Liver Chemistry and Function Tests. *N Engl J Med*. 2000; 342: 1266-1271
98. <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-patient-with-abnormal-liver-biochemical-and-function-tests>. Update 22 November 2023.
99. Karmen A, Wroblewski F, Ladue Js. Transaminase Activity In Human Blood. *Journal of Clinical Investigation*. 1955; 34(1): 126.
100. Kwo PY, Cohen SM, Lim JK. ACG Clinical Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries. *American Journal of Gastroenterology*. 01 January 2017; 112(1): 18-35.
101. Reutemann B, Gordon FD. Evaluation of the Patient with Markedly Abnormal Liver Enzymes. *Clin Liver Dis*. 01 February 2023; 27(1): 1-16.
102. <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-patient-with-abnormal-liver-biochemical-and-function-tests>. Accessed November 22, 2023.
103. Cohen JA, Kaplan MM. The SGOT/SGPT ratio-An indicator of alcoholic liver disease. *Dig Dis Sci*. 1979; 24(11): 835-8.
104. <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-liver-biochemical-tests>. Accessed November 20, 2023
105. Cassidy WM, Reynolds TB. Serum lactic dehydrogenase in the differential diagnosis of acute hepatocellular injury. *J Clin Gastroenterol*. 1994; 19(2): 118-21.
106. Lum G, Gambino SR. Serum Gamma-Glutamyl Transpeptidase Activity as an Indicator of Disease of Liver, Pancreas, or Bone. *Clin Chem*. 01 April 1972; 18(4): 358-62.
107. Meister A. The γ glutamyl cycle. Diseases associated with specific enzyme deficiencies. *Ann Intern Med*. 1974; 81(2): 247-53.
108. <https://www.uptodate.com/contents/enzymatic-measures-of-cholestasis-eg-alkaline-phosphatase-5-nucleotidase-gamma-glutamyl-transpeptidase>. Accessed November 22, 2023.
109. Oldberg DMG. General Review 5 'Nucleotidase: Recent Advances in Cell Biology, Methodology and Clinical Significance, Digestion. 1973; 8(1): 87-99.
110. <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-patient-with-abnormal-liver-biochemical-and-function-tests>. Update 22 November 2023.
111. Lester R, Schmid R. Bilirubin Metabolism. *N Engl J Med*. 09 April 1964; 270(15): 779-86.
112. Bloomer JR, Berk PD, Howe RB, Berlin NI. Interpretation of Plasma on Studies With. *JAMA*. 11 November 1971; 218(2): 216-20.
113. Rothschild MA, Oratz M, Schreiber SS. Serum albumin. *Hepatology*. 1988; 8(2): 385-401.
114. <https://www.uptodate.com/contents/clinical-use-of-coagulation-tests>. Clinical use of coagulation tests. Accessed October 21, 2023.
115. Yang RX, Zheng RD, Fan JG. Etiology and management of liver injury in patients with COVID-19. *World J Gastroenterol*. 08 August 2020; 26(32): 4753.
116. Chau TN, Lee KC, Yao H, Tsang TY, Chow TC, Yeung YC, vd. SARS-associated viral hepatitis caused by a novel coronavirus: report of three cases. *Hepatology*. February 2004; 39(2): 302-10.

117. Zhang T, Sun LX, Feng RE. Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory. 12 June 2020; 43(06): 496-502.
118. <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-issues-related-to-liver-disease-in-adults>. COVID-19: Issues related to liver disease in adults. Accessed November 02, 2023
119. Ponziani FR, Del Zompo F, Nesci A, Santopaolo F, Ianiro G, Pompili M, vd. Liver involvement is not associated with mortality: results from a large cohort of SARS-CoV-2-positive patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 01 September 2020; 52(6): 1060-8.
120. Tokarczyk U, Kaliszewski K, Kopszak A, Nowak Ł, Sutkowska-Stępień K, Sroczyński M, vd. Liver Function Tests in COVID-19: Assessment of the Actual Prognostic Value. *J Clin Med*. 01 August 2022; 11(15): 4490.
121. Guan W jie, Ni Z yi, Hu Y, Liang W hua, Ou C quan, He J xing, vd. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 30 April 2020; 382(18): 1708-20.
122. Phipps MM, Barraza LH, LaSota ED, Sobieszczyk ME, Pereira MR, Zheng EX, vd. Acute Liver Injury in COVID-19: Prevalence and Association with Clinical Outcomes in a Large U.S. Cohort. *Hepatology*. 01 September 2020; 72(3): 807.
123. Singh S, Khan A. Clinical Characteristics and Outcomes of Coronavirus Disease 2019 Among Patients With Preexisting Liver Disease in the United States: A Multicenter Research Network Study. *Gastroenterology*. 01 August 2020; 159(2): 768.
124. Sonzogni A, Previtali G, Seghezzi M, Alessio MG, Gianatti A, Licini L, vd. Liver and COVID 19 Infection: A Very Preliminary Lesson Learnt from Histological Post-mortem Findings in 48 patients. Preprints 2020, 2020040438. <https://doi.org/10.20944/preprints202004.0438.v1>
125. Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 01 May 2020; 5(5): 428.
126. Gupta A, Madhavan M V, Sehgal K. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nature Medicine* volume 26, pages1017–1032 (2020)
127. Wang Y, Liu S, Liu H, Li W, Lin F, Jiang L, vd. SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19. *J Hepatol*. 01 October 2020; 73(4): 807.
128. Grasselli G, Greco M, Zanella A, Albano G, Antonelli M, Bellani G, vd. Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med*. 01 October 2020; 180(10): 1.
129. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, vd. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 01 May 2020; 8(5): 475.
130. Cai Q, Huang D, Yu H, Zhu Z, Xia Z, Su Y, vd. COVID-19: Abnormal liver function tests. *J Hepatol*. 01 September 2020; 73(3): 566.
131. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, vd. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 04 April 2020; 323(16): 1574.

132. Salik F, Uzundere O, Bıçak M, Akelma H, Akgündüz M, Korhan Z, vd. Liver function as a predictor of mortality in COVID-19: A retrospective study. *Ann Hepatol*. 01 December 2021; 26: 100553.
133. Carbonell R, Urgelés S, Rodríguez A, Bodí M, Martín-Loeches I, Solé-Violán J, vd. Mortality comparison between the first and second/third waves among 3,795 critical COVID-19 patients with pneumonia admitted to the ICU: A multicentre retrospective cohort study. *The Lancet Regional Health - Europe*. 01 December 2021; 11: 100243.
134. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, vd. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 28 March 2020; 395(10229): 1054.
135. Ortolan A, Lorenzin M, Felicetti M, Doria A, Ramonda R. Does gender influence clinical expression and disease outcomes in COVID-19. A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*. 01 October 2020; 99: 496.
136. Djaharuddin I, Munawwarah S, Nurulita A, Ilyas M, Tabri NA, Lihawa N. Comorbidities and mortality in COVID-19 patients. *Gac Sanit*. 01 January 2021; 35: S530.
137. Medetalibeyoglu A, Catma Y, Senkal N, Ormeci A, Cavus B, Kose M, vd. The effect of liver test abnormalities on the prognosis of COVID-19. *Ann Hepatol*. 01 November 2020; 19(6): 614-21.
138. Xu W, Huang C, Fei L, Li Q, Chen L. Dynamic Changes in Liver Function Tests and Their Correlation with Illness Severity and Mortality in Patients with COVID-19: A Retrospective Cohort Study. *Clin Interv Aging*. 2021; 16: 675-85.
139. Chu H, Bai T, Chen L, Hu L, Xiao L, Yao L, vd. Multicenter Analysis of Liver Injury Patterns and Mortality in COVID-19. *Front Med (Lausanne)*. 20 October 2020; 7.
140. Zhang Y, Zheng L, Liu L, Zhao M, Xiao J, Zhao Q. Liver impairment in COVID-19 patients: A retrospective analysis of 115 cases from a single centre in Wuhan city, China. *Liver Int*. 01 September 2020; 40(9): 2095-103.
141. Jiang S, Wang R, Li L, Hong D, Ru R, Rao Y, vd. Liver Injury in Critically Ill and Non-critically Ill COVID-19 Patients: A Multicenter, Retrospective, Observational Study. *Front Med (Lausanne)*. 23 June 2020; 7.
142. Farias JP, Codes L, Vinhaes D, Amorim AP, D'Oliveira RC, Farias AQ, vd. Impact of baseline abnormal liver enzymes in the outcome of COVID-19 infection. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 25 January 2023; 8(0).
143. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, vd. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *The BMJ*. 26 March 2020; 368.
144. Wang M, Yan W, Qi W, Wu D, Zhu L, Li W, vd. Clinical characteristics and risk factors of liver injury in COVID-19: a retrospective cohort study from Wuhan, China. *Hepatol Int*. 01September 2020; 14(5): 723.
145. Leal T, Costa E, Arroja B, Gonçalves R, Alves J. Gastrointestinal manifestations of COVID-19: Results from a European centre. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 01 May 2021; 33(5): 691-4.
146. Shehab M, Alrashed F, Shuaibi S, Alajmi D, Barkun A. Gastroenterological and hepatic manifestations of patients with COVID-19, prevalence, mortality by country, and

intensive care admission rate: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Gastroenterol.* 01 March 2021; 8(1): e000571.

147. Kulkarni A V, Kumar P, Tevethia HV, Premkumar M, Arab JP, Candia R, vd. Systematic review with meta-analysis: liver manifestations and outcomes in COVID-19. *Aliment Pharmacol Ther.* 01 August 2020; 52(4): 584.
148. Ding Z yang, Li G xun, Chen L, Shu C, Song J, Wang W, vd. Association of liver abnormalities with in-hospital mortality in patients with COVID-19. *J Hepatol.* 01 June 2021; 74(6): 1295.
149. Zinellu A, Paliogiannis P, Carru C, Mangoni AA. INR and COVID-19 severity and mortality: A systematic review with meta-analysis and meta-regression. *Adv Med Sci.* 01 September 2021; 66(2): 372.
150. Nardo AD, Schneeweiss-Gleixner M, Bakail M, Dixon ED, Lax SF, Trauner M. Pathophysiological mechanisms of liver injury in COVID-19. *Liver International.* 01 January 2021; 41(1): 20.
151. Wang Y, Liu S, Liu H, Li W, Lin F, Jiang L, vd. SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19. *J Hepatol.* 01 October 2020; 73(4): 807.
152. Garrido I, Liberal R, Macedo G. Review article: COVID-19 and liver disease—what we know on 1st May 2020. *Aliment Pharmacol Ther.* 01 June 2020; 52(2): 267.